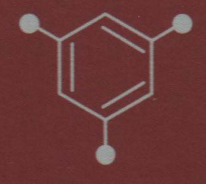
ФАРМАКОЛОГИЯ

УЧЕБНИК

Под редакцией
Г.З. Суфиановой



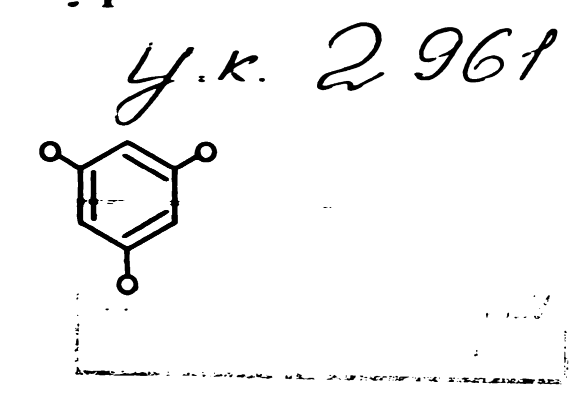


ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

ФАРМАКОЛОГИЯ

УЧЕБНИК

Под редакцией
Г.З. Суфиановой



Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования специалитета по направлениям подготовки и специальностям 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 33.05.01 «Фармация»

Регистрационный номер рецензии 1712 от 18 ноября 2021 года


Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2023

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Суфианова Галина Зиновьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Аргунова Галина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ищенко Тамара Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Хлёсткина Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Хохлявин Роман Леонидович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Суфианов Альберт Акрамович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Миздрава России, главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Тюмень)

Шапкин Андрей Григорьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♠ — торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
℘ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
АБ — адреноблокаторы
АВ — атриовентрикулярный
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМ — адреномиметики
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АР — адренорецепторы
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТ — ангиотензин
АТФ — аденозинтрифосфат
АХ — ацетилхолин
АЦ — аденилатциклаза
ВГД — внутриглазное давление
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВЧД — внутричерепное давление
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГКС — глюкокортикостероиды
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ГЦ — гуанилатциклаза
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ЕД — единица действия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИПП — ингибиторы протонной помпы
ИФН — интерфероны
КОМП — катехол-О-метилтрансфераза
ЛВ — лекарственное вещество
ЛС — лекарственное средство
МАО — моноаминоксидаза
МВП — мочевыводящие пути
МЕ — международная единица
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПГ — простагландины
ПД — потенциал действия

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК — рибонуклеиновая кислота
СА — синоатриальный
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
$ТХА_2$ — тромбоксан A_2
ФДЭ — фосфодиэстераза
ФОС — фосфорорганические соединения
ХБ — холиноблокаторы
ХМ — холиномиметики
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХР — холинорецепторы
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭРП — эффективный рефрактерный период
GP IIb/IIIa (Glycoprotein IIb/IIIa) — гликопротеиновый рецептор IIb/IIIa
CysLT-R — цистеинил-лейкотриеновые рецепторы
MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*) — метициллинорезистентный золотистый стафилококк

1. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ

Фармакология (от греч. *pharmacon* — «лекарство» и *logos* — «учение, слово») — это наука о взаимодействии химических соединений с живыми организмами.

Фармакология изучает лекарственные средства (ЛС), применяемые для лечения и профилактики различных заболеваний и патологических состояний. Одна из важнейших задач фармакологии заключается в изыскании новых, эффективных и безопасных ЛС.

Фармакология тесно связана с разными областями экспериментальной и практической медицины. Оказывает большое влияние на развитие многих других медико-биологических дисциплин, особенно физиологии и биохимии: с помощью вегетотропных веществ удалось раскрыть механизмы синаптической передачи, осуществляемой при участии медиаторов. Получение веществ, позволяющих направленно блокировать определенные ферменты или ускорять их синтез, способствовало развитию энзимологии. Многие сложные функции центральной нервной системы (ЦНС) стали доступны для изучения благодаря нейротропным средствам.

- В экспериментальной практике основная ценность фармакологических веществ заключается в том, что они предоставляют широкие возможности для управления многими биохимическими и физиологическими процессами и анализа механизмов, лежащих в их основе.
- Широкое распространение в медицине получили средства, угнетающие и возбуждающие центральную и периферическую нервную систему, повышающие и понижающие артериальное давление (АД), стимулирующие сердечную деятельность, дыхание, регулирующие кроветворение, свертывание крови, обменные процессы. Важную роль играют противомикробные и противопаразитарные средства, применяемые для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Прогресс фармакологии сказался на развитии ряда клинических дисциплин:

- Появление средств для наркоза, местных анестетиков, курареподобных средств, ганглиоблокаторов и других ЛС способствовало успеху хирургии.
- Новый этап в развитии психиатрии связан с открытием психотропных средств.
- Выделение и синтез гормональных веществ существенно изменили результаты лечения пациентов с эндокринными заболеваниями.
- Эффективное лечение бактериальных инфекций стало возможным только после получения антибактериальных препаратов.
- Пересадку органов удалось осуществить главным образом благодаря созданию иммунодепрессивных средств.

В связи с большой значимостью фармакотерапии для практической медицины знание фармакологии необходимо для врача любой специальности и провизорам.

История фармакологии

В течение многих тысячелетий поиск, изготовление и применение лекарственных препаратов (обычно растительного происхождения) проводились эмпирически. В IX в. арабы предприняли первую попытку систематизации и стандартизации использовавшихся в то время препаратов. С этой целью были созданы специальные книги, являющиеся прообразом современной фармакопеи. В Европе первая печатная фармакопея была издана в Италии в XV в. Затем фармакопеи появились в Англии (XVII в.), Франции (XVII в.), России (XVIII в.), США (XIX в.). Значительным шагом вперед явились выделение в начале XIX в. очищенных алкалоидов (морфина, хинина и др.) и первый синтез органического вещества (мочевины). Важным событием было внедрение в начале XIX в. в фармакологические исследования экспериментов на животных. В 1849 г. профессор Дерптского университета (Тарту в Эстонии) Р. Бухгейм в собственной квартире создал первую в мире лабораторию экспериментальной фармакологии. Фармакология как самостоятельная наука сформировалась в середине XIX в.

Развитие лекарствоведения в России

В Древней Руси долгое время основными советчиками в использовании ЛС были странники, знахари. Активно собирали сведения о лечебных травах монахи. Стали появляться первые рукописные труды по лекарствоведению (травники). В 1581 г. в Москве была открыта первая аптека. В начале XVII в. в Москве был учрежден Аптекарский приказ, который регулировал медицинское дело страны. Для унификации изготовления и качества ЛС в 1778 г. издается первая Государственная фармакопея на латинском, в 1866 г. — на русском языке.

Первое отечественное руководство по лекарствоведению издано в 1783 г. акушером-гинекологом проф. Н.М. Максимовичем-Амбодиком (Санкт-Петербург).

Крупнейшим медицинским научным центром в России была Медико-хирургическая академия в Санкт-Петербурге. О.В. Забелин организовал при академии специальную фармакологическую лабораторию. Здесь был выполнен ряд экспериментальных работ: проф. Е.В. Пеликан изучал механизм действия кураре и препаратов строфанта.

А.П. Нелюбин исследовал кавказские минеральные воды и написал трехтомное руководство «Фармакография, или Химико-врачебные предписания приготовления и употребления новейших лекарств».

И.П. Павлов руководил экспериментальной лабораторией в клинике Санкт-Петербурга Боткина, заведовал кафедрой фармакологии в Военно-медицинской академии. Физиологические методы, созданные И.П. Павловым, позволили исследовать лечебное действие сердечных гликозидов (ландыша, горицвета) на сердце и кровообращение, изучить влияние алкалоидов (пилокарпина, никотина, атропина, морфина), кислот, щелочей и горечей на пищеварение. С помощью метода условных рефлексов впервые был открыт механизм действия на ЦНС этанола, бромидов, кофеина. В 1904 г. исследования И.П. Павлова были удостоены Нобелевской премии.

Н.П. Кравков внедрил в экспериментальную практику метод изолированных органов, предложил и совместно с хирургом С.П. Федоровым осуществил в клинике внутривенный наркоз гедоналом. Впервые изучал действие ЛС на эндокринную систему.

Ученики Н.П. Кравкова С.В. Аничков и В.В. Закусов провели фундаментальные исследования препаратов, регулирующих функции ЦНС.

М.Д. Машковский — создатель многих оригинальных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, психостимуляторов, курареподобных веществ и др.), автор популярного справочника «Лекарственные средства».

А.С. Саратиков предложил для клинической практики препараты камфоры, психостимуляторы и адаптогены, гепатотропные средства, индукторы интерферона (ИНФ).

Общие представления о лекарственных средствах

ЛС — это одно или несколько лекарственных веществ (ЛВ), применяемых для лечения и профилактики заболеваний. ЛВ называют индивидуальное химическое соединение, используемое в качестве ЛС. Лекарственная форма представляет собой удобную для применения форму выпуска ЛС (твердые, жидкие, мягкие).

Важной информационной характеристикой ЛС служат их международные непатентованные названия, являются общественным достоянием и присваиваются Всемирной организацией здравоохранения. Коммерческие торговые названия получают готовые одно- или многокомпонентные препараты, выпускаемые в конкретных дозах и лекарственной форме. Коммерческие названия являются собственностью производителя.

Поиск ЛС развивается по следующим направлениям:

I. Химический синтез: ЛС получают главным образом посредством химического синтеза.

А. Направленный синтез.

1. Воспроизведение биогенных веществ [эпинефрин (Адреналин♠), норэпинефрин (Норадреналин♠)].
2. Создание антиметаболитов [парааминобензойная кислота (ПАБК) и сульфаниламиды].
3. Модификация молекул соединений с известной биологической активностью (ингибиторы карбоангидразы и тиазидные диуретики).
4. Изучение структуры субстрата, с которым взаимодействует ЛС (усовершенствован рентгеноструктурный анализ, а также разработана спектроскопия, основанная на ядерно-магнитном резонансе. Последний метод открыл принципиально новые возможности, так как позволил устанавливать трехмерную структуру веществ в растворе, то есть в некристаллическом состоянии).
5. Сочетание фрагментов структур двух соединений с необходимыми свойствами.
6. Синтез, основанный на изучении химических превращений веществ в организме (пролекарства; средства, влияющие на механизмы биотрансформации веществ: эналаприл, фенобарбитал).

Б. Эмпирический путь.

1. Случайные находки.
2. Скрининг.

Основу эмпирического пути создания ЛВ составляет метод проб и ошибок. Лекарственный скрининг: фармакологи с помощью набора биологических тестов обнаруживают наличие или отсутствие определенной фармакологической активности у химических соединений, затем из всех исследуемых химических соединений выбирают наиболее активные, сравнивают степень их фармакологического действия и токсичность с существующим ЛС (их используют в качестве стандарта). Внедрение в медицинскую практику некоторых препаратов произошло в результате случайных находок (красный стрептоцид).

II. Получение препаратов из лекарственного сырья и выделение индивидуальных веществ:

1) животного происхождения;
2) растительного происхождения;
3) из минералов.

Таким путем получены гормоны, галеновые и новогаленовые средства, минеральные вещества.

III. Выделение ЛВ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов, биотехнология (клеточная и генная инженерия).

Биотехнология — дисциплина, изучающая возможности использования живых организмов, их систем или продуктов их жизнедеятельности для решения технологических задач, а также возможности создания живых организмов с необходимыми свойствами методом генной инженерии. Биотехнология использует в промышленном масштабе биологические системы и биологические процессы. Обычно применяют микроорганизмы, культуры клеток, культуры тканей растений и животных. Таким образом, создают по-

лусинтетические антибиотики, получают инсулин, синтезируют стероидные гормоны и др.

Основные принципы и методы испытания новых лекарственных веществ

Каждому этапу жизненного цикла ЛС соответствует стандарт надлежащей практики (Good Practice). Стандарты гарантируют эффективность и безопасность ЛС.

Доклинические исследования проводят на лабораторных животных (интактных и с моделями болезней человека), в культуре клеток и их органоидов. Эти исследования должны обеспечивать доказательность и надежность данных при соблюдении принципов гуманного обращения с лабораторными животными.

Используют следующие экспериментальные методы.

- Скрининг (от англ. *screening* — «отбор, просеивание») — стандартные методы оценки активности химических соединений в сравнении с действием известных ЛС (эффективность скрининга невелика — в среднем на один препарат, доводимый до стадии клинических испытаний, приходится 5000–10 000 предварительно проверенных соединений).
- Углубленное изучение механизма действия с помощью физиологических, биохимических, биофизических, морфогистохимических, электронно-микроскопических методов, методов молекулярной биологии.
- Исследование фармакокинетики.
- Определение острой и хронической токсичности.
- Выявление специфических видов токсичности (иммунотоксический, аллергизирующий, мутагенный, канцерогенный, эмбриотоксический, тератогенный, фетотоксический эффекты, способность вызывать лекарственную зависимость).

Клинические испытания новых ЛС проходят четыре фазы, которые проводят в сравнении с действием эталонных препаратов данной фармакологической группы или плацебо.

Плацебо (от лат. *placebo* — «понравлюсь») представляет собой лекарственную форму, не содержащую ЛС, имеет такой же внешний вид, запах, вкус, как и настоящий лекарственный препарат. Больные экспериментальной и контрольной групп должны быть одинаковыми по возрасту, форме и стадии заболевания, исходному фоновому лечению. Группы формируют случайным распределением пациентов (рандомизация).

В процессе клинических испытаний используют простой слепой и двойной слепой методы.

- При слепом контроле в неизвестной для больного последовательности чередуют ЛВ и плацебо. Только лечащий врач знает, когда больной принимает плацебо.
- При двойном слепом методе информацией не располагают ни больной, ни лечащий врач. О том, как проводится клинический эксперимент, информирован только заказчик исследования.

Достоверность данных, полученных разными методами (клиническими, инструментальными, лабораторными и морфологическими), должна быть подтверждена статистически.

Фазы клинических испытаний:

- Фаза I: на основании результатов доклинических исследований эффективности и безопасности изучают действие ЛС у здоровых добровольцев (5–10 человек), устанавливаются оптимальные дозы, которые дают желаемый эффект.
- Фаза II: эффективность и безопасность ЛС в сравнительном плане (плацебо, эталонное средство) изучают у ограниченного контингента пациентов (100–200) с заболеванием, для лечения которого препарат предназначен; определяют диапазон его терапевтических доз, регистрируют возникающие побочные эффекты.
- Фаза III: клиническое (рандомизированное контролируемое) испытание на большом контингенте больных (до нескольких тысяч). Подробно изучаются эффективность (включая двойной слепой контроль) и безопасность веществ. Если результаты проведенного исследования положительные, материалы представляются в организацию, которая дает разрешение на регистрацию и выпуск препарата для практического применения.
- Фаза IV: начинается еще в ходе регистрации ЛС и продолжается после его появления на рынке. Ее задачи: решение дополнительных вопросов по применению препарата, расширение показаний к его назначению, приобретение врачами опыта его использования, позиционирование препарата на фармацевтическом рынке.

Пострегистрационный надзор: сбор и анализ сообщений о побочных эффектах ЛС, подготовка обзоров о его безопасности на основании изучения применения препарата у десятков тысяч больных, анализ влияния на выживаемость.

Создание нового ЛС является чрезвычайно дорогим, сложным и длительным процессом. Лишь одно из 10 000 исследуемых веществ доходит до регистрации и становится ЛС. Длительность сбора данных о создаваемом препарате достигает 8–15 лет.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Общая фармакология изучает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики.

Фармакокинетика (от греч. *pharmakon* — «лекарство» и *kinetikos* — «приводящий в движение») — раздел фармакологии, изучающий:

- всасывание;
- распределение;
- депонирование;
- метаболизм;
- выведение ЛВ.

Фармакодинамика (от греч. *pharmakon* — «лекарство» и *dynamikos* — «сильный») — раздел фармакологии, включающий:

- биологические (фармакологические) эффекты ЛВ;
- локализацию и вид действия ЛВ;
- механизм действия ЛВ.

Фармакокинетика

Всасывание (абсорбция) — активный физиологический процесс перехода различных веществ из места введения через биологические мембраны в кровь, лимфу, тканевые жидкости и т.д.

Всасывание ряда веществ (таких как ацетилсалициловая кислота, барбитураты и другие слабые электролиты, имеющие кислый характер) происходит частично из желудка.

Преобладающее большинство ЛС всасывается главным образом в тонкой кишке.

Механизмы всасывания

1. Пассивная диффузия через мембрану клеток. Определяется градиентом концентрации веществ. Таким путем всасываются липофильные (неполярные) вещества (дигитоксин, фенобарбитал). При простой диффузии ЛС растворяются в липидном бислое мембран. Самый распространенный способ.
2. Облегченная диффузия через мембрану клеток. Участвуют транспортные системы, функционирующие без затраты энергии. Таким путем всасываются гидрофильные полярные вещества [декстроза (Глюкоза♠), строфантин-К].
3. Фильтрация через поры мембран: диффузия воды, гидрофильных соединений (мочевина), некоторых ионов (Cl^-), глюкозы.
4. Активный транспорт — «биологический насос». В нем участвуют транспортные системы клеточных мембран (специальные переносчики). Транспорт против градиента концентрации и с затратой энергии [известно, что йод поступает в фолликулы щитовидной железы против 50-кратного градиента концентрации; норэпинефрин (Норадреналин♠) подвергается нейрональному захвату нервными окончаниями против 200-кратного градиента]. Активный транспорт обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот (витамина B_{12}, железа, кортикостероидных гормонов).
5. Пиноцитоз. Происходит инвагинация клеточной мембраны с последующим образованием пузырька (вакуоли), который заполнен жидкостью с захваченными макромолекулами веществ (высокомолекулярные полипептиды, жирные кислоты, жирорастворимые витамины). Пузырек мигрирует по цитоплазме к противоположной стороне клетки, где путем экзоцитоза содержимое выводится наружу.

Пути введения лекарственных средств в организм

Энтеральные пути

1. Прием внутрь (оральный путь). Наиболее прост, удобен для больного, не требует стерилизации и участия медицинского персонала. Эффект на-

ступает через 15–40 мин, дозы в 2–3 раза выше, чем при парентеральном введении. Вместе с тем прием внутрь имеет ряд ограничений:

- ЛС могут инактивироваться соляной кислотой желудочного сока (бензилпенициллин, эритромицин, адреналин), протеазами (инсулин), ферментами бактерий толстой кишки (дигоксин), образовывать невсасывающиеся продукты при взаимодействии с муцином (ХБ) и желчью;
- способность к всасыванию отсутствует у высокополярных соединений (стрептомицин);
- пища, как правило, замедляет всасывание ЛС, так как после еды изменяется pH пищеварительных соков, ускоряется перистальтика кишечника, исключение составляют жирорастворимые соединения (витамины);
- ЛС образуют с компонентами пищи невсасывающиеся комплексы, например, антибиотики группы тетрациклина связываются с ионами Ca^{2+} и железа; алкалоиды осаждаются танином чая, кофе и фруктовых соков (большинство ЛС рекомендуют принимать за 30–40 мин до еды или через 1,5–2,0 ч после еды, слабые основания запивают щелочной минеральной водой, раствором натрия гидрокарбоната);
- ЛС могут оказывать раздражающее влияние на желудок и кишечник (нестероидные противовоспалительные средства), такие препараты принимают после еды;
- ЛС подвергаются пресистемному метаболизму — инактивации ферментами слизистой оболочки тонкой кишки и печени при первом пассаже, до поступления в артериальный кровоток [пропранолол (Анаприлин♠), нитроглицерин, верапамил];
- прием внутрь невозможен при резекции кишечника, синдроме мальабсорбции (ухудшении всасывания) у пациентов с тяжелыми заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы, а также при рвоте, оказании неотложной помощи, бессознательном состоянии пациента, в раннем детском возрасте.

2. Сублингвальный (рассасывание под языком) и трансбуккальный (рассасывание за щекой) пути. Рассасывание в полости рта обеспечивает быстрое поступление ЛС в систему верхней полой вены, при этом отсутствует действие пищеварительных соков и ферментов печени. Сублингвально принимают только ЛС с высокой растворимостью в липидах — нитроглицерин, клонидин (Клофелин♠), нифедипин.
3. Ректальный путь. Применяют суппозитории, лекарственные клизмы (платифиллин, Микролакс♠). Из прямой кишки 50% дозы всасывается в систему нижней полой вены, минуя печень, 50% — поступает в воротную вену и частично инактивируется в печени. Ограничения ректального введения — высокая чувствительность слизистой оболочки прямой кишки к раздражающим воздействиям (опасность проктита), малая всасывающая поверхность, короткий контакт ЛС со слизистой оболочкой, небольшой объем растворов для лечебных клизм (50–100 мл).

Парентеральные пути

1. Введение под кожу. Вводят стерильные, изотонические водные и масляные растворы ЛС в объеме 1–2 мл [адреналин, камфора, неостигмина метил-

сульфат (Прозерин♠)]. Растворы имеют физиологические значения pH. Препараты не должны оказывать раздражающего действия и вызывать спазм сосудов. Фармакологический эффект возникает через 15–20 мин после инъекции. Подкожно можно имплантировать силиконовые контейнеры [контрацептивное средство левоноргестрел (Норплант♠), препараты тестостерона].

2. Введение в мышцы. Вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы. Максимальный объем внутримышечной инъекции — 10 мл. Эффект большинства ЛС развивается быстрее, чем при инъекции под кожу, так как мышцы имеют обильное кровоснабжение. При введении в мышцы масляных растворов получают депо ЛС, обеспечивающее их длительное поступление в кровь и пролонгированное действие [нандролон (Ретаболил♠), гексэстрол].
3. Введение в вену. Вводят стерильные водные растворы [норадреналин, суксаметония йодид (Дитилин-Дарница♠)]. Допустимо введение гипертонических растворов. Эффект в 5–10 раз сильнее по сравнению с активностью при приеме препаратов внутрь, наступает быстро.
4. Введение в артерии. Для введения в артерии, а также в губчатое вещество костей, субарахноидальное и эпидуральное пространства используют только стерильные изотонические водные растворы ЛС. В артерии, кровоснабжающие пораженные органы, вводят антибиотики, рентгеноконтрастные вещества, противоопухолевые средства в высоких концентрациях. Доступ к артериям хирургический, создают артериовенозный шунт.
5. Внутрикостный путь. Этот путь введения ЛС обеспечивает такую же скорость наступления эффекта, как и внутривенные инъекции. Интрастернальное введение применяют при невозможности внутривенного введения. В губчатое вещество пяточной кости вводят местные анестетики (лидокаин) при операциях на конечностях.
6. Субарахноидальный и эпидуральный пути. В субарахноидальное или эпидуральное пространство спинного мозга вводят местные анестетики для спинномозговой анестезии, наркотические анальгетики, антибиотики при менингите. Инъекцию проводят на уровне нижних грудных / верхних поясничных позвонков атравматической иглой диаметром менее 0,4 мм с конусовидным концом.
7. Ингаляционный путь. Ингаляции позволяют получить быстрый эффект ЛС в связи с большой площадью контакта альвеол и капилляров. Ингаляционно вводят наркозные средства — летучие жидкости и газы, а также с целью местного действия применяют аэрозоли бронхолитических средств, глюкокортикоидов, антибиотиков. Следует учитывать сложность дозирования ЛС для ингаляционного применения, их раздражающее влияние на легкие, опасность воздействия пропеллентов на медицинский персонал, возможность поступления аллергенов. Аэрозоли с особо мелкодисперсными частицами распыляют с помощью ингалятора-небулайзера (от лат. *nebula* — «туман»). Он позволяет быстро доставлять терапевтическую дозу препарата в аэрозольной форме, пригоден для применения с первых месяцев жизни ребенка. Для предупреждения резорбтивного действия ЛВ используют плохо всасывающиеся гидрофиль-

ные соединения (ипратропия бромид) или вещества, подвергающиеся интенсивной пресистемной элиминации (сальбутамол, беклометазон).

8. Накожный путь. Применяют ЛС в форме мазей, гелей, паст, растворов, эмульсий, суспензий. Следует учитывать особенности всасывания липидорастворимых ЛС в кровь, особенно при повреждении кожи, воспалении, у детей и пожилых людей (к 60 годам все слои кожи истончаются, уменьшается количество капилляров, возникают нарушения микроциркуляции в виде стаза и микротромбозов). Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) — способ введения липофильных ЛС в системный кровоток через неповрежденный кожный покров. ЛС находится в резервуаре в форме суспензии или геля, скорость всасывания регулируется проницаемостью мембраны из микропористого полимера или диффузией из полимерной матрицы. Количество поступающего в организм активного вещества можно регулировать площадью и конструкцией наклеиваемой системы, эффективность действия повышается за счет равномерного поступления дозы в кровоток, побочные эффекты снижаются. В настоящее время в медицинской практике применяют ТТС, содержащие фентанил (лечение хронических болевых синдромов), 17-β-эстрадиол (в период менопаузы у женщин), ривастигмин (лечение болезни Альцгеймера).
9. Интраназальное введение. ЛВ вводят в полость носа в виде капель или специальных спреев. На интраназальное всасывание могут влиять кровоснабжение слизистой оболочки, вязкость слизи, pH, влажность, температура и другие факторы. Таким образом вводят препараты некоторых пептидных гормонов (десмопрессин).
10. Внутрибрюшинное введение. ЛС вводят между париетальными и висцеральными листками брюшины (антибиотики во время хирургических вмешательств на органах брюшной полости).

Другие способы введения: интраплеврально (противотуберкулезные средства), в полость суставной сумки (гидрокортизон), в тело и просвет органа (окситоцин) и др.

Всасывание зависит от:

- функционального состояния слизистой оболочки кишечника;
- pH среды;
- моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- состава содержимого ЖКТ;
- лекарственной формы ЛС;
- физико-химических свойств ЛС;
- пути введения ЛС (скорость всасывания, скорость наступления эффекта, степень всасывания, длительность действия ЛВ, выраженность эффекта);
- скорости кровотока в месте введения.

Биодоступность

Биодоступность — часть дозы препарата, которая достигла системного кровотока в неизмененном виде и в виде метаболитов, образовавшихся в результате пресистемного метаболизма (выражается в процентах):

- до 30% — низкая;
- 30–60% — средняя;
- более 60% — высокая.

Примеры биодоступности различных ЛС представлены в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Примеры биодоступности лекарственных средств в зависимости от пути введения (F-биодоступность)

Препарат	F при разных путях введения, %	
Нитроглицерин	Внутрь <10	Сублингвально — 100
Изосорбида динитрат	Внутрь — 22	Сублингвально — 60
Морфин	Внутрь — 20–25	Внутримышечно — 100

Пресистемная элиминация

- Некоторые ЛС, несмотря на легкую всасываемость через клетки слизистой оболочки кишечника, появляются в системном кровотоке в небольших количествах (10–20% от принятой дозы). Причиной тому служит высокая степень их метаболизма при первом прохождении через печень.
- При заболеваниях печени пресистемная элиминация снижается и повышается биологическая доступность, в результате увеличивается частота развития токсических реакций.

ЛС, имеющие высокую степень пресистемной элиминации:

- антагонисты кальция (верапамил);
- липофильные β-адреноблокаторы (β-АБ) (пропранолол, метопролол);
- нитраты (нитроглицерин).

Распределение

После поступления в системный кровоток ЛВ распределяются в различные органы и ткани. Скорость и характер распределения зависят от следующих факторов.

1. Растворимость ЛС в липидах: липофильные препараты быстро распределяются [β_2-адреномиметики (АМ) длительного действия], хорошо проникают во вне- и внутриклеточные области. Нерастворимые в воде и липидах молекулы могут быть усвоены лишь тогда, когда они способны проходить внутрь клетки через поры клеточных мембран либо посредством транспортных систем.

2. Связывание ЛВ с белками плазмы крови и тканей:

- многие ЛВ обладают физико-химическим сродством к различным белкам плазмы крови (альбуминам, липопротеинам, γ-глобулинам и др.);
- связывание ЛВ с белками плазмы крови приводит к снижению их концентрации в тканях и месте действия, так как только свободный (несвязанный) препарат проходит через мембраны;
- ЛВ, находясь в комплексе с белком-мишенью, лишено фармакологической активности.

Свободная и связанная фракции ЛС находятся в состоянии динамического равновесия (рис. 1.1):

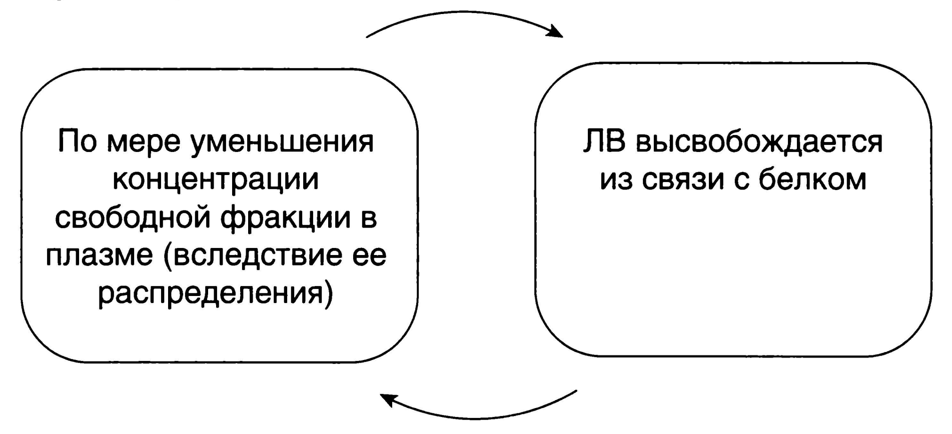


Рис. 1.1. Динамическое равновесие между свободной и связанной фракциями лекарственного вещества

- связь с белками плазмы крови более 90% — высокая: эффект наступает постепенно, элиминация медленная (дигитоксин);
- связь с белками плазмы крови менее 50% — невысокая: быстрый эффект, быстро элиминируется (строфантин-К).

3. Интенсивность регионарного кровотока.

Большая часть ЛВ в первые минуты после всасывания попадает в активно кровоснабжаемые органы, где скорость перфузии более 1,0 мл/мин: почки, легкие, щитовидную железу, надпочечники, затем в органы со скоростью перфузии 0,1–1,0 мл/мин: печень, сердце, мозг, селезенку. Медленнее происходит насыщение ЛС там, где скорость перфузии менее 0,1 мл/мин (жировая ткань, мышцы, костная ткань, кожа и слизистые оболочки).

Состояние гемодинамики — определяющий фактор в распределении ЛС. Нарушение гемодинамики изменяет кинетику (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Пример влияния состояния гемодинамики на продолжительность действия лекарственного средства: продолжительность действия тиопентала натрия при шоке возрастает

Биологические барьеры:
- гематоэнцефалический барьер (ГЭБ);
- плацентарный;

- гистоофтальмический;
- гистотестикулярный.

Гематоэнцефалический барьер

ГЭБ — физиологический барьер между кровеносной системой и ЦНС (эндотелий не имеет пор, нет пиноцитоза, наличие глиальных элементов на наружной поверхности эндотелия).

Ограничение диффузии в направлении кровь–мозг обусловлено особенностями морфофункциональных систем ГЭБ: плохо проникают полярные молекулы, хорошо — неполярные. Проницаемость ГЭБ зависит от возраста человека: она очень высока в первые недели жизни ребенка и очень мала в старости. Проницаемость повышается при увеличении осмотического давления в сосудах мозга и повышении АД, воздействии радиации и микроволн, медиаторов воспаления — гистамина, брадикинина, различных патологических состояниях (черепно-мозговой травме, ишемии мозга, болезни Альцгеймера, энцефалите, менингите и др.). Например, хорошо проникают дифенгидрамин (Димедрол♣), пефлоксацин, рифампицин.

Направленный транспорт ЛВ в мозг — использование наночастиц (размером от 10 до 1000 нм), приготовленных из биодеградируемых полимерных материалов, малорастворимых в воде и совместимых с тканями человека. Транспортируемые вещества могут быть включены внутрь наночастиц, связаны с ними ковалентно или сорбированы на их поверхности. Наночастицы способны переносить через ГЭБ соединения пептидной и белковой структуры (фактор роста нервов, хлорохин).

Плацентарный барьер

Представляет собой сложную транспортную систему, разделяющую кровообращение матери и плода. Состоит из монослоя клеток (синцитиотрофобластов), апикальная мембрана которых контактирует с материнской кровью, а базальная — с кровью плода. Липофильные вещества способны проникать путем пассивной диффузии и удаляются из плаценты с помощью специальных транспортеров, в первую очередь АТФ-зависимым (АТФ — аденозинтрифосфат) АВС-транспортером (АТФ-связывающие кассетные транспортеры) Р-глипотротеином (рифампицин, верапамил); гидрофильные вещества поступают через плаценту избирательно — с помощью транспортных белков или (редко) пиноцитоза.

Проницаемость плацентарного барьера повышается:

- с 32-й недели беременности (плацента истончается);
- при токсикозе, гипоксии, кровотечении, эндокринных расстройствах и др.

Негативное влияние ЛВ на плод

- Тератогенность (нарушение органогенеза — развития плода под воздействием тератогенных факторов — некоторых физических, химических (в том числе лекарственных препаратов) и биологических агентов с возникновением морфологических аномалий и пороков развития) — фенитоин, циклофосфамид, тетрациклин, карбамазепин.

- Эмбриотоксичность (способность ЛВ при попадании в организм матери вызывать гибель или патологические изменения эмбриона до 12-й недели беременности) — каптоприл, эналаприл, мизопростол, фуросемид, эстрогены.
- Фетотоксичность (способность ЛВ вызывать гибель или патологические изменения у зрелого плода после 12-й недели) — ацетилсалициловая кислота (Аспирин♠), индометацин, пропранолол (Анаприлин♠).

Гематоофтальмический барьер

Находится между кровью капилляров и внутриглазной жидкостью в камерах глаза. В среды глаза хорошо проникают липидорастворимые препараты [пропранолол (Анаприлин♠)].

Гематотестикулярный барьер

Совокупность структур, расположенных между просветами кровеносных капилляров и семенных канальцев. Обеспечивает избирательное поступление веществ из крови в просвет извитого канальца к сперматогенному эпителию, что препятствует развитию аутоиммунного процесса против поверхностных антигенов сперматозоидов, обеспечивает сохранение специфической гормональной среды с высоким уровнем тестостерона внутри семенных канальцев, необходимой для дифференцировки половых клеток, участвует в защите половых клеток от повреждающего воздействия мутагенных факторов. Барьер имеет защитный механизм в виде АТФ-зависимых транспортных белков, ограничивающих проникновение некоторых липофильных ЛВ (циклоспорина).

Депонирование

ЛС транспортируются к циторецепторам и органам элиминации в форме депо с белками крови. Слабые кислоты (фуросемид, ацетилсалициловая кислота, фенобарбитал) связываются с альбуминами, слабые основания (морфин, атропин, лидокаин) — с кислыми гликопротеинами и липопротеинами.

Адсорбция на белках обратима и происходит по принципу комплементарности при участии водородных, ионных, дипольных сил взаимодействия, алкилирование белков наблюдается редко. Реакция с белками крови превращает водорастворимые ЛС в липофильные. Период полуэлиминации комплекса ЛС с белками крови составляет всего 20 мс.

Липидорастворимые ЛС депонируются в жировой ткани, например, наркозный препарат тиопентал натрия после инъекции в вену быстро поступает в головной мозг и вызывает наркоз, но уже спустя 20–25 мин его основное количество оказывается в скелетных мышцах, а затем в жировых депо. Из депо тиопентал медленно вновь поступает в кровь и головной мозг, поэтому в постнаркозном периоде возникают депрессия и сонливость. Полярные соединения могут накапливаться в соединительной ткани, костной ткани (тетрациклины).

Биотрансформация

Это комплекс физико-химических и биологических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма (рис. 1.3). В большинстве случаев метаболиты ЛС менее биологически активны и менее токсичны, чем исходные соединения. Однако биотрансформация некоторых веществ приводит к образованию метаболитов, более активных по сравнению с введенными в организм веществами [эналаприл (гипотензивное средство) — подвергается биотрасформации с образованием активного метаболита эналаприлата]. Может протекать в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, легких, коже, мышцах и других органах.

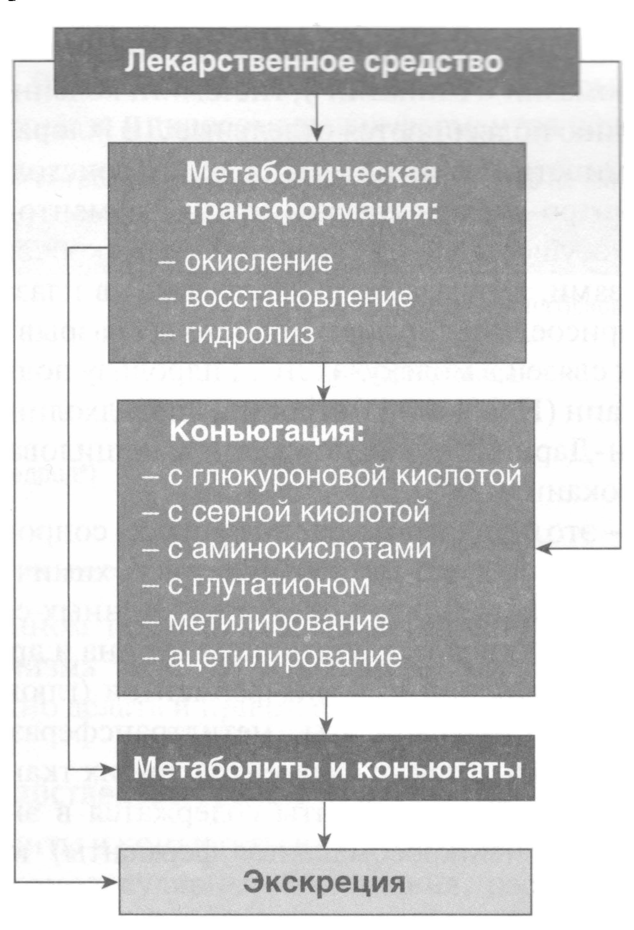


Рис. 1.3. Пути биотрансформации лекарственных средств в организме (Харкевич Д.А., 2021)

- Большинство ЛС подвергается в организме биотрансформации.
- В неизмененном виде выделяются главным образом высокогидрофильные ионизированные соединения.
- Из липофильных веществ исключение составляют средства для ингаляционного наркоза, основная часть которых в химические реакции в организме не вступает, они выводятся легкими в том же виде, в каком были введены.
- В биотрансформации ЛС принимают участие многие ферменты, из которых важнейшая роль принадлежит микросомальным ферментам печени

(находятся в эндоплазматической сети), они метаболизируют чужеродные для организма липофильные соединения, превращая их в более гидрофильные.

- Существенное значение имеют немикросомальные ферменты разной локализации (печени, кишечника и других тканей, а также плазмы), особенно в случае биотрансформации гидрофильных веществ.

Выделяют два основных вида превращения лекарственных препаратов: метаболическую трансформацию и конъюгацию.

1. Метаболическая трансформация — это превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза.
   - Окисление происходит преимущественно за счет микросомальных оксидаз смешанного действия при участии никотинамидадениндинуклеотидфосфата, кислорода и цитохрома P450 [имипрамин (имизин℘), эфедрин, хлорпромазин (Аминазин♠), гистамин, кодеин].
   - Восстановлению подвергаются отдельные ЛВ [хлоралгидрат, хлорамфеникол (Левомицетин♠), нитразепам и др.]. Происходит это под влиянием системы нитро- и азоредуктаз и других ферментов.
   - Гидролиз ЛС осуществляется в основном немикросомальными ферментами (эстеразами, амидазами, фосфотазами) в плазме крови и тканях. Вследствие присоединения воды происходит разрыв эфирных, амидных и фосфатных связей в молекулах ЛС. Гидролизу подвергаются сложные эфиры [прокаин (Новокаин♠), атропин, ацетилхолин, суксаметония йодид (Дитилин-Дарница♠), кислота ацетилсалициловая] и амиды [прокаинамид (Новокаинамид♠)].
2. Конъюгация — это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к ЛВ или его метаболитам ряда химических группировок (ацетильных, метильных) или молекул эндогенных соединений (глюкуроновой или серной кислот, глутатиона, глицина и др.).

Эти реакции протекают при участии ферментов (глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы, трансацилазы, метилтрансферазы, глутатионил-S-трансферазы и др.) печени, а также ферментов других тканей (стенок кишечника, легких, почек). Данные ферменты содержатся в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов (микросомальные ферменты) или в цитозольной фракции.

- Конъюгация с глюкуроновой кислотой (при участии микросомального фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы) — морфин, оксазепам.
- Сульфатирование, то есть присоединение к субстрату остатка серной кислоты (под действием цитозольного фермента сульфотрансферазы) — миноксидил, изопреналин.
- Конъюгация с глютатионом (под действием цитозольного фермента глютатион-S-трансферазы) — парацетамол.
- Метилирование веществ — гистамин, катехоламины, ацетилирование — сульфаниламиды и т.д.

Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ либо она следует за предшествующей ей метаболической трансформацией. При ме-

таболической трансформации и конъюгации вещества переходят в более полярные и более водорастворимые метаболиты и конъюгаты. Это сопровождается их дальнейшими химическими превращениями, если они необходимы, а также способствует их выведению из организма. Почками выводятся гидрофильные соединения, липофильные в значительной степени подвергаются в почечных канальцах обратному всасыванию (реабсорбции). В результате метаболической трансформации и конъюгации ЛС обычно теряют свою биологическую активность. Эти процессы лимитируют во времени действие веществ.

При патологии печени, сопровождающейся снижением активности микросомальных ферментов, продолжительность действия ряда веществ увеличивается. Ингибиторы различных ферментов, как микросомальных, так и немикросомальных [антихолинэстеразные средства, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и др.], пролонгируют эффекты препаратов, которые инактивируются этими ферментами. Вместе с тем есть соединения, которые повышают (индуцируют) скорость синтеза микросомальных ферментов печени (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Индукторы и ингибиторы микросомальных ферментов печени

Индукторы	Ингибиторы
• Фенобарбитал • Рифампицин • Фенитоин (Дифенин*) • Этанол • Диазепам • Дифенгидрамин (Димедрол*) • Карбамазепин • Никотин	• Хлорамфеникол (Левомицетин*) • Эритромицин • Кларитромицин • Амиодарон • Индометацин • Циметидин • Кетоконазол • Ципрофлоксацин

При одновременном применении ЛВ с индукторами или ингибиторами ферментов метаболизма этих ЛВ необходимо корректировать назначаемые дозы ЛВ. То же нужно делать и при отмене индукторов или ингибиторов.

Пути выведения лекарственных средств из организма

- ЛС, их метаболиты и конъюгаты в основном выводятся с мочой и желчью.
- В почках низкомолекулярные соединения, растворенные в плазме (не связанные с белками), фильтруются через мембраны капилляров клубочков и капсул. Существенную роль играет активная секреция веществ в проксимальных канальцах с участием транспортных систем. Этим путем выделяются органические кислоты и основания: пенициллины, салицилаты, сульфаниламиды, гистамин, тиазиды и др. Некоторые липофильные соединения могут проникать из крови в просвет канальцев (проксимальных и дистальных) путем простой диффузии через их стенки.

Основные процессы, влияющие на выведение почками фармакологических веществ.

- Выведение веществ в значительной степени зависит от процесса их реабсорбции (обратного всасывания) в почечных канальцах (рис. 1.4). Липофильные неполярные соединения, хорошо проникающие через

биологические мембраны, реабсорбируются главным образом путем простой диффузии. Полярные соединения плохо реабсорбируются из почечных канальцев. В связи с этим для выведения слабых кислот и оснований важное значение имеет pH мочи. При щелочной реакции мочи повышается выведение кислых соединений, а при кислой — повышается выведение оснований. В реабсорбции ряда эндогенных веществ (аминокислот, глюкозы, мочевой кислоты) принимает участие активный транспорт.



Рис. 1.4. Канальцевая реабсорбция лекарственных средств в почках

- Ряд препаратов [тетрациклины, пенициллины, фенитоин (Дифенин♠), колхицин и др.] и особенно продукты их превращения в значительном количестве выделяются с желчью в кишечник, откуда частично выводятся

с экскрементами, а также могут повторно всасываться и в последующем вновь выделяться в кишечник и т.д. (так называемая кишечно-печеночная циркуляция, или печеночная рециркуляция) (морфин, хлорамфеникол, этинилэстрадиол). ЛВ проникают в гепатоциты через эндотелий печеночного синуса путем пассивной диффузии (липофильные вещества) или с помощью транспортных белков: полярные ЛВ, а также эндогенные вещества (лейкотриены, билирубин) захватываются гепатоцитами путем облегченной диффузии или вторичного активного транспорта.

- Газообразные и многие летучие вещества (средства для ингаляционного наркоза) выводятся в основном легкими.
- Отдельные препараты выделяются слюнными железами (йодиды), потовыми железами (противолепрозное средство дитофал), железами желудка (никотин) и кишечника (слабые органические кислоты), слезными железами (рифампицин).
- В период лактации молочными железами выделяются многие вещества, которые получает кормящая мать [снотворные, болеутоляющие средства, этанол (Спирт этиловый♠), никотин и др.]. В связи с этим требуется особая осторожность в назначении матери ЛС, так как с молоком они могут попасть в организм ребенка и оказать на него неблагоприятное влияние.

Параметры количественной характеристики элиминации лекарственных средств

- Константа элиминации (коэффициент) — скорость удаления вещества из организма (выражается в процентах) (дигитоксин — 7%, строфантин-К — 40%).
- Период полуэлиминации (T½) — время, за которое концентрация вещества в плазме крови снижается вдвое от начальной (50%) (дигитоксин — 168–192 ч, строфантин-К — 20–24 ч).
- Системный клиренс (общий клиренс складывается из совокупности почечного и внепочечного) — скорость очищения плазмы крови от ЛВ в единицу времени.

Клиренс лекарственных средств

Клиренс (от англ. *clearance* — «очищение») — объем жидких сред организма, освобождающихся от ЛС в результате биотрансформации и выведения (вычисляется в мл/мин/кг):

Cl = скорость элиминации / C (концентрация ЛС в плазме крови).

Относительный клиренс органа равен скорости элиминации в органе (почках, печени и др.) деленную на концентрацию ЛС, что в совокупности образует общий системный клиренс (Cl).

Клиренс может определяться относительно:

- крови;
- плазмы;
- несвязанного вещества в плазме.

Почечный клиренс — это клиренс ЛВ, определяемый по выведению с мочой.

Факторы, влияющие на почечный клиренс:

- скорость почечного кровотока;
- гломерулярная фильтрация;
- максимальная скорость секреции и реабсорбции;
- объем мочи;
- фракция ЛВ, не связанная с белками плазмы крови.

Зависимость почечного клиренса от физико-химических свойств ЛВ:

- полярные ЛС не реабсорбируются, неполярные — реабсорбируются;
- ионные ЛС секретируются, неионные — не секретируются.

Определение скорости клубочковой фильтрации (мл/мин) и канальцевой реабсорбции (%) почек осуществляется по клиренсу эндогенного креатинина плазмы крови и мочи с учетом объема выделенной жидкости (в единицу времени).

Печеночный клиренс — элиминация ЛВ путем биотрансформации исходного вещества в один или несколько метаболитов и дальнейшее выведение с желчью.

Факторы, влияющие на печеночный клиренс:

- скорость кровотока в печени;
- максимальная скорость экскреции или метаболических превращений;
- не связанная с белком фракция.

Факторы, изменяющие клиренс ЛВ:

- взаимодействие ЛС на уровне почечной секреции, биохимической трансформации, явлений ферментативной индукции;
- болезни почек: нарушения кровотока, острые и хронические поражения почек. Исследования фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью показали, что клиренс многих ЛС (меропенема, амикацина) коррелирует с клиренсом креатинина. У таких пациентов необходима коррекция дозы;
- пожилой возраст: изучение фармакокинетики у пожилых лиц также выявило снижение клиренса некоторых ЛС (меропенема), которое коррелировало с возрастным снижением клиренса креатинина;
- болезни печени: алкогольный цирроз, первичный цирроз, гепатиты. У пациентов с повышенной активностью аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (превышающей в 3 раза верхнюю границу нормы) требуется коррекция дозы или отмена препарата;
- болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и эндокринных органов;
- индивидуальная непереносимость [отсутствие ферментов ацетилирования приводит к непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Аспирина♠)];
- скорость элиминации ЛС с высоким коэффициентом экстракции печенью зависит не от способности печени элиминировать эти вещества, а от скорости их доставки с кровью в печень (дилтиазем, лидокаин, морфин, пропранолол, симвастатин).

Фармакодинамика

Фармакодинамика включает понятия о фармакологических эффектах, локализации действия и механизмах действия ЛВ. Состоит из первичной и вто-

ричной фармакологических реакций. Первичная фармакологическая реакция представляет собой взаимодействие с циторецепторами — биомакромолекулами, генетически детерминированными, для взаимодействия с биологически активными веществами, включая ЛС. Взаимодействие с циторецепторами необходимо для развития вторичной фармакологической реакции в виде изменений метаболизма и функций клеток и органов.

Фармакологические эффекты — изменения функции органов и систем организма, вызываемые ЛВ, например, повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение АД, снижение температуры тела и др. Одни фармакологические эффекты полезны, благодаря им ЛВ применяются в медицинской практике (основные или терапевтические эффекты), а другие нежелательны (побочные эффекты).

Для многих ЛВ известны места их преимущественного действия в организме, то есть локализация действия: одни ЛВ действуют преимущественно на определенные структуры головного мозга (противопаркинсонические, антипсихотические средства), другие — в основном на сердце (сердечные гликозиды). Определяется локализация действия ЛВ не только на системном и органном, но и на клеточном и молекулярном уровнях: органный уровень — сердечный гликозид действует на сердце, клеточный уровень — на кардиомиоциты, молекулярный уровень — на Na^+/K^+–АТФазу мембран кардиомиоцитов.

Механизм действия — способ, с помощью которого ЛВ вызывают фармакологические эффекты.

Мишени ЛС — биологические субстраты, с которыми взаимодействуют ЛС:

- рецепторы;
- ионные каналы;
- ферменты;
- транспортные системы;
- гены.

Рецепторы — активные группировки макромолекул клеточных мембран, с которыми взаимодействует ЛВ. Они избирательно чувствительны к определенным эндогенным химическим соединениям (медиаторам). При взаимодействии веществ (лигандов) на рецепторы происходит изменение конформации белковой молекулы рецептора, что приводит к возникновению в клетке цепи биохимических реакций и дальнейшему развитию определенных эффектов на тканевом, органном и системном уровнях (фармакологических эффектов, если лигандом является ЛВ). Рецепторы — мишени как для эндогенных лигандов, так и для экзогенных биологически активных веществ (в том числе для ЛВ). Рецепторы, обеспечивающие проявление действия веществ, называют специфическими. Могут находиться в мембране клеток (мембранные рецепторы) или внутри клеток — в цитоплазме или ядре (внутриклеточные рецепторы).

Выделяют четыре типа рецепторов (три — мембранных и один — внутриклеточный).

Мембранные рецепторы.

1. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов, состоят из нескольких субъединиц, пронизывающих клеточную мембрану и формирующих ионный канал. К этому типу рецепто-

ров относятся Н-холинорецепторы (ХР). ГАМК-рецепторы (ГАМК — γ-аминомасляная кислота), глутаматные рецепторы (рис. 1.5).

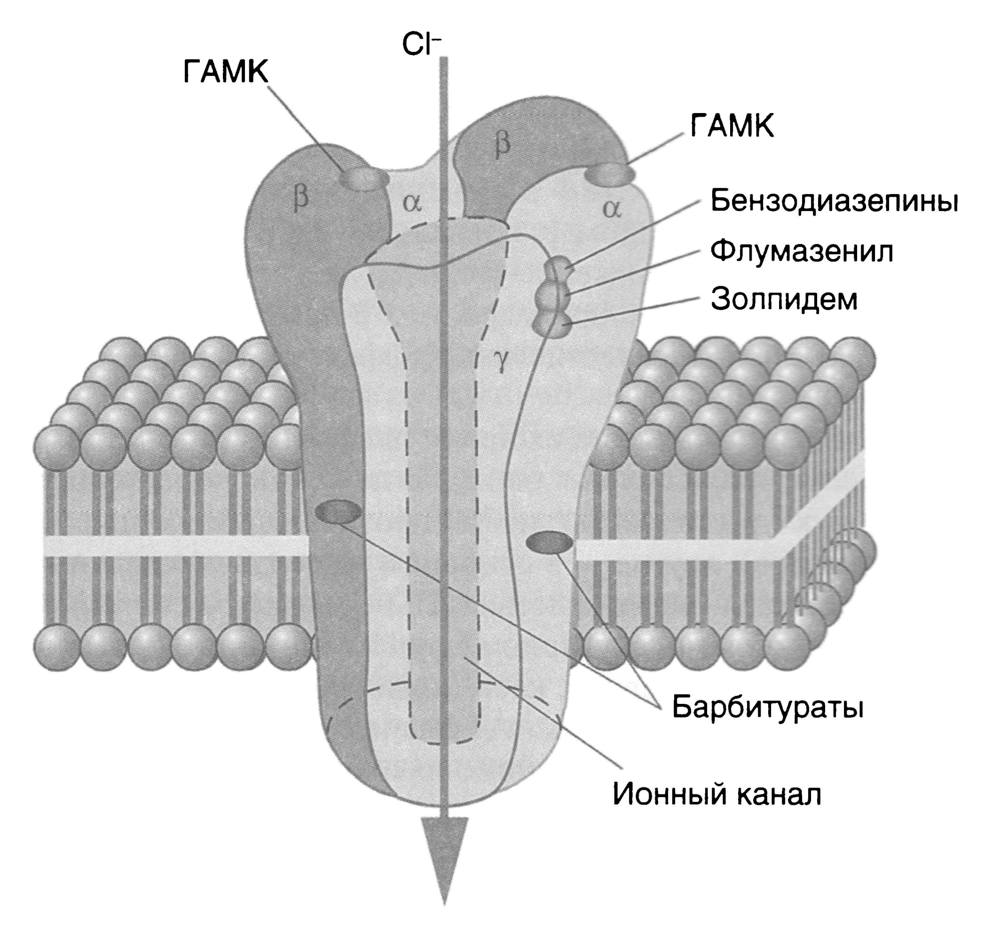


Рис. 1.5. Строение ГАМК$_A$-рецептора (Katzung B.G., 2018)

2. Рецепторы, сопряженные с эффектором через систему «G-белки — вторичные передатчики» или «G-белки — ионные каналы» (рис. 1.6). Как правило, один рецептор сопряжен с несколькими белками, а каждый белок может одновременно взаимодействовать с несколькими молекулами ферментов или несколькими ионными каналами. В результате такого взаимодействия происходит амплификация (усиление) эффекта вещества. Такие рецепторы имеются для многих гормонов и медиаторов (М-ХР, адренорецепторы (АР), гистаминовые рецепторы, опиоидные и др.).
3. Рецепторы-ферменты (каталитические рецепторы), осуществляющие прямой контроль за функцией эффекторного фермента (рис. 1.7). Они непосредственно связаны с тирозинкиназой и регулируют фосфорилирование белков. По такому принципу устроены рецепторы инсулина, ряда факторов роста, цитокинов.

Внутриклеточные рецепторы — рецепторы, контролирующие транскрипцию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (рис. 1.8). В отличие от мембранных рецепторов 1–3-го типа, это внутриклеточные рецепторы (растворимые цитозольные или ядерные белки). С такими рецепторами взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны, витамины А, D.

Нерецепторным механизмом действия обладают осмотические мочегонные средства, кровезаменители, комплексообразователи.

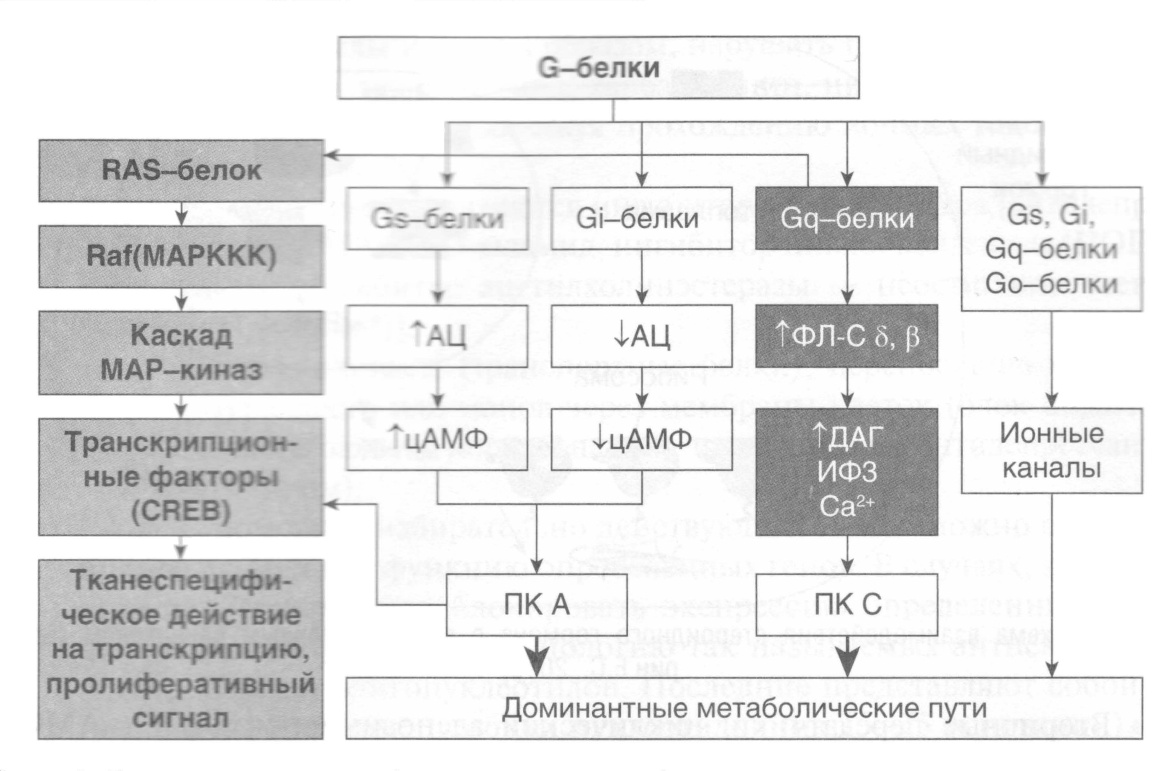


Рис. 1.6. Пути проведения метаболического и пролиферативного сигнала рецепторами, сопряженными с G-белками: АЦ — аденилатциклаза, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ПК А — протеинкиназа А; ПК С — протеинкиназа С; ФЛ-С — фосфолипаза С; ДАГ — диацилглицерол; ИФ3 — инозитолтрифосфат

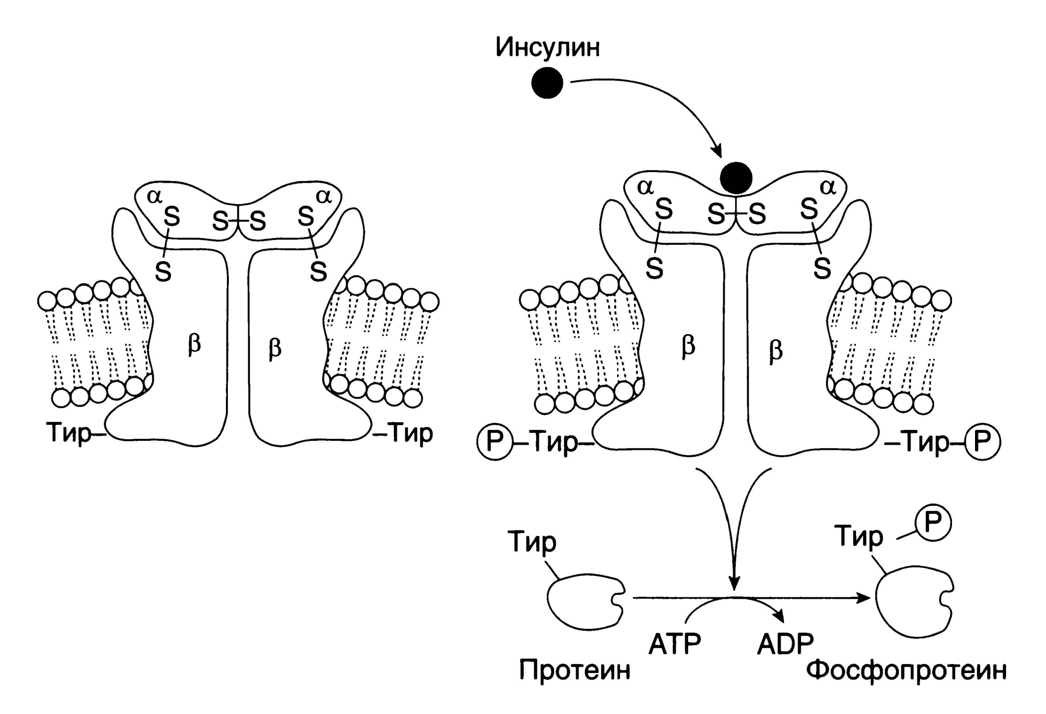


Рис. 1.7. Рецептор инсулина (активация тирозиновой протеинкиназы): АТР — аденозинтрифосфат; ADP — аденозиндифосфат; Тир — тирозин

Промежуточные звенья, связывающие рецептор и эффект.

- Регуляторные G-белки: Gq,Gi, Gs и др.
- Ферменты: аденилатциклаза (АЦ), гуанилатциклаза (ГЦ), фосфолипаза С, фосфодиэстераза (ФДЭ) и др.

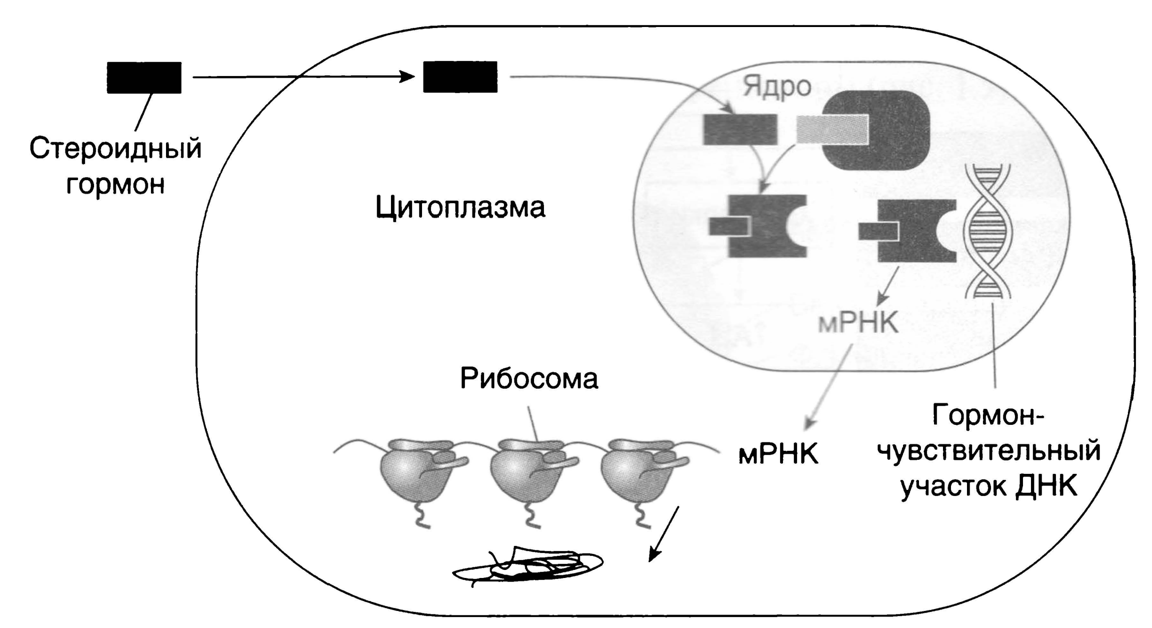


Рис. 1.8. Схема взаимодействия стероидного гормона с внутриклеточным рецептором (Северин Е.С., 2015)

- Вторичные передатчики: циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), инозитол-3-трифосфат (ИФ3), диацилглицерол (ДАГ), ионы Ca^{2+} и др.

По отношению к рецепторам ЛС обладают аффинитетом (от лат. *affinis* — «родственный») и внутренней активностью. Аффинитет рассматривают как способность образовывать комплекс с рецепторами. Внутренняя активность направлена на создание их активной стереоконформации (влияние ориентации молекулы вещества в пространстве по отношению к рецептору), приводящей к появлению клеточного ответа. В зависимости от выраженности аффинитета и наличия внутренней активности ЛС разделяют на две группы.

- Агонисты (от греч. αγωνιστής (agōnistēs) — «участник», «соперник»), или миметики (от греч. *mimeomai* — «подражать») рецепторов, — вещества с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью: полные агонисты вызывают максимально возможный клеточный ответ и обладают максимальной внутренней активностью (ацетилхолин, морфин, фентанил), частичные агонисты — менее значительную клеточную реакцию и не обладают максимальной внутренней активностью (бупренорфин).
- Антагонисты (от греч. ἀνταγωνιστής – antagonistēs , «противник, конкурент», которое происходит от anti — «против» и agōn — «борьба»), или блокаторы рецепторов, — вещества с высоким аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Они экранируют рецепторы от действия эндогенных лигандов и препятствуют развитию клеточного ответа, усиливая эффекты других, неблокированных рецепторов.

Возможно сочетание в фармакодинамике свойств агониста и антагониста, например, агонисты–антагонисты возбуждают одни рецепторы и блокируют другие (пентазоцин, налбуфин).

Другие мишени для ЛВ.

- Ионные каналы, избирательно проводящие Na^+, Ca^{2+}, K^+ [регулируются потенциалом действия (ПД)]. ЛВ могут блокировать потенциалзависи-

мые ионные каналы и, таким образом, нарушать поступление через них ионов (лидокаин, прокаинамид, карбамазепин, нифедипин, верапамил) или активировать их, способствуя прохождению ионных токов (миноксидил, диазоксид).

- Ферменты. Многие ЛВ являются ингибиторами ферментов [антидепрессант ингибитор МАО — ниаламид, ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) — парацетамол, ингибитор ацетилхолинэстеразы — неостигмина метилсульфат (Прозерин*)].
- Транспортные системы (транспортные белки), переносящие молекулы некоторых веществ или ионов через мембраны клеток (блок обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина антидепрессантом амитриптилином).
- Гены. С помощью избирательно действующих ЛВ возможно оказывать прямое влияние на функцию определенных генов. В случаях, когда возникает необходимость блокировать экспрессию определенных генов, используют специальную технологию так называемых антисмысловых (антисенсовых) олигонуклеотидов. Последние представляют собой относительно короткие цепочки нуклеотидов (из 15–25 оснований), которые комплементарны той зоне нуклеиновых кислот, где находится ген-мишень. В результате взаимодействия с антисмысловым олигонуклеотидом экспрессия данного гена подавляется. Этот принцип действия представляет интерес при лечении вирусных, опухолевых и других заболеваний. Примером данной группы препаратов является витравен℘ (фомивирсен℘), который применяется местно при пигментном ретините, вызванном цитомегаловирусной инфекцией. Появились препараты этого типа для лечения миелоидной лейкемии и других заболеваний крови.

Виды действия ЛС.

- Местное действие — эффекты ЛС в месте его нанесения (потеря болевой и температурной чувствительности под влиянием местных анестетиков: лидокаина, новокаина).
- Резорбтивное действие (от лат. *resorbeo* — «поглощаю») — эффекты ЛС после всасывания в кровь и проникновения через гистогематические барьеры (анальгезия при применении наркозных средств, наркотических и ненаркотических анальгетиков).
- Прямое (первичное) действие — изменение функций органов в результате непосредственного действия ЛС на клетки этих органов (сердечные гликозиды обладают положительным инотропным действием; мочегонные средства повышают диурез).
- Косвенное (вторичное) действие — изменение ЛС функций органов и клеток в результате действия на другие органы и клетки, функционально связанные с первыми (сердечные гликозиды оказывают мочегонное влияние, так как усиливают сократимость миокарда, улучшают кровоток в почках, повышают фильтрацию и образование мочи). Частным случаем косвенного действия является рефлекторное — изменение функций органов за счет прямой стимуляции чувствительных нервных окончаний.

Рефлекторными эффектами в результате возбуждения экстерорецепторов обладают кожные раздражители интерорецепторов — отхаркивающие, рвотные, желчегонные, слабительные средства, хеморецепторов сосудов — аналептики, проприорецепторов скелетных мышц — миорелаксанты.

- Обратимое действие обусловлено установлением непрочных физико-химических связей с рецепторами, характерно для большинства ЛС [неостигмина метилсульфата (Прозерина♠), галантамина].
- Необратимое действие возникает в результате образования ковалентных связей с рецепторами или ферментами, характерно для немногих ЛС [ацетилсалициловая кислота (Аспирин♠)].
- Основное действие — терапевтические эффекты ЛС.
- Побочное действие — нежелательные эффекты ЛС. Фармакологические эффекты одного и того же ЛС могут оказаться основными или побочными при различных заболеваниях. Побочные реакции наблюдаются при приеме многих ЛС (ацетилсалициловая кислота — ульцерогенное действие, гентамицин — нарушение слуха).
- Избирательное (селективное) действие — влияние ЛС на функции только определенных органов и систем. Оно обусловлено в большей степени избирательным связыванием с рецепторами, в меньшей степени — избирательным накоплением в органах и тканях. Магния сульфат при приеме внутрь, не всасываясь из кишечника, усиливает перистальтику и дает желчегонный эффект. При парентеральном введении ионы магния угнетают ЦНС. Ингаляционные наркозные средства создают в головном мозге концентрацию, в 1,5–2,0 раза более высокую, чем в крови.
- Неизбирательное действие: β-АБ — пропранолол (Анаприлин♠), М-ХБ — атропин.
- Центральное действие — прямое влияние ЛВ на ЦНС (снотворные, антидепрессанты, анксиолитики и др.).
- Периферическое действие — влияние ЛВ на периферический отдел нервной системы или на органы и ткани (миорелаксанты).

Зависимость действия препаратов от химической структуры

Для всех групп лекарственных препаратов установлена связь химической структуры и активности. Большое значение имеет количество и расположение атомов в молекуле (рис. 1.9). Например, введение фтора в молекулу глюкокортикоидов приводит к увеличению их противовоспалительной активности. Существенно различается активность геометрических, оптических и пространственных изомеров. Так, для большинства ЛС левовращающие изомеры активнее правовращающих (алкалоид гиосциамин, являющийся активным L-изомером, в процессе выделения из растения частично превращается в неактивный D-изомер, поэтому полученная при экскреции смесь двух изомеров (атропин) в 2 раза менее активна, чем гиосциамин). Кроме того, для проявления действия ЛС важное значение имеют и их физико-химические свойства, напрямую связанные с их химическим строением: ионизация, диссоциация,

Скополамин Метацин

Рис. 1.9. Зависимость действия лекарственных препаратов от их химической структуры: скополамин℘ — неселективный М-ХБ, содержит третичный атом азота, хорошо проникает в ткани и через гематоэнцефалический барьер (выражены центральные эффекты); метоциния йодид (Метацин♠) — неселективный М-ХБ, содержит четвертичный атом азота. Плохо проникает в ткани и через гематоэнцефалический барьер (выражены периферические эффекты). Липофильные молекулы с небольшой молекулярной массой могут легко преодолевать гематоэнцефалический барьер путем пассивной диффузии, однако многие липофильные молекулы (четвертичные аммониевые соединения) достаточно быстро удаляются из эндотелиальных клеток с помощью трансмембранных белков, таких как Р-гликопротеин, который функционирует как зависимый от аденозинтрифосфата насос, что препятствует их проникновению и накоплению в тканях мозга

растворимость, от которых зависят биодоступность, всасывание, прохождение через клеточные мембраны и биологические барьеры. Так, липофильность веществ определяет их способность проникать через ГЭБ и оказывать действие на ЦНС.

Значение индивидуальных особенностей организма и его состояния для проявления действия лекарственных средств

Возраст

Изменения действия ЛВ, связанные с возрастом, особенно проявляются у новорожденных и пациентов старше 60 лет.

Новорожденные более чувствительны к некоторым веществам, влияющим на ЦНС (в частности, к морфину, неостигмину), поэтому детям ЛВ назначают в меньших дозах, чем взрослым, а некоторые ЛВ противопоказаны. Очень токсичен для них левомицетин, который может вызвать даже смертельный исход, так как в печени у новорожденных снижена активность многих ферментов для его детоксикации (замедлены процессы конъюгации его токсического метаболита).

Детям младшего возраста не следует назначать вещества, усиливающие секрецию желез (бронхиальных, слизистой оболочки носа и др.), что может нарушить процесс дыхания и явиться причиной патологии органов дыхания.

У лиц старше 60 лет снижаются активность некоторых микросомальных ферментов, печеночный кровоток и масса печени, функции почек, вследствие чего уменьшается скорость метаболизма и выведения многих ЛВ. Например, дозы веществ, угнетающих ЦНС (снотворные, наркотические анальгетики), сердечных гликозидов, мочегонных средств следует уменьшать на 1/2 от рекомендуемых для лиц среднего возраста.

Пол

Существуют некоторые половые различия в метаболизме ЛВ и чувствительности к определенным фармакологическим воздействиям.

Мужской:

- активность микросомальных ферментов выше, чем у женщин, так как синтез этих ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами. Такие вещества, как этанол, эстрогены, бензодиазепины, салицилаты, метаболизируются у мужчин быстрее;
- клиренс парацетамола происходит быстрее;
- менее чувствительны к ряду веществ (никотину, стрихнину).

Женский:

- аритмогенный эффект антиаритмических средств проявляется чаще;
- болеутоляющее действие морфина возникает в меньших дозах, чем у мужчин;
- биодоступность верапамила выше;
- окисление диазепама происходит быстрее.

Генетические факторы

Существуют значительные различия в индивидуальной чувствительности людей к ЛВ, определенные генетическими факторами:

- недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах может привести к острому гемолизу (нитрофурантоин, фуразолидон, сульфаниламиды);
- недостаточность атипичной псевдохолинэстеразы (бутирилхолинэстеразы) может привести к длительному апноэ [суксаметония йодид (Дитилин-Дарница♠)];
- недостаточность ацетилтрансферазы может привести к высокой частоте побочных эффектов (полиневриты при применении изониазида);
- недостаточность каталазы (акаталазия) приводит к высокой чувствительности к спиртным напиткам [низкая скорость окисления этанола (Спирта этилового♠)].

Состояние организма

Эффект препаратов может зависеть от состояния организма, в частности, от патологии, при которой их назначают. Так, жаропонижающие средства снижают температуру тела только при лихорадке (при нормотермии они не действуют). Гипотензивное действие ганглиоблокаторов тем больше, чем выше тонус симпатической иннервации. При гипертиреозе повышается чувствительность миокарда к адреналину. Заболевания, сопровождающиеся нарушением функций почек или печени, изменяют соответственно биотрансформацию и экскрецию веществ. При этом могут изменяться и другие параметры — связывание с белками, биодоступность, распределение. Изменяется фармакокинетика ЛС при беременности, ожирении.

Беременность

При назначении ЛВ во время беременности необходимо учитывать следующее:

- снижается всасываемость в желудке ЛС, имеющих низкую гидрофильность;
- повышается всасываемость ЛС из кишечника из-за снижения скорости перистальтики и повышения нахождения ЛС в тонкой кишке;

- повышается объем циркулирующей крови, изменяются активность ферментов печени, объем распределения ЛС, интенсивность их элиминации;
- учитывается поступление ЛС в амниотическую жидкость и плод, и это приводит к снижению концентрации препарата в крови беременных;
- с 15-й недели беременности и до 2-й недели после родов снижается связывание ЛС с белками плазмы и повышается свободная фракция ЛС в крови;
- снижается активность метилтрансферазы, глюкуронилтрансферазы;
- повышаются клубочковая фильтрация и реабсорбция.

Лактация

Необходимо учитывать следующее:

- липофильные ЛВ легко экскретируются молочными железами в молоко и вместе с ним могут попасть в организм ребенка;
- особенно легко проникают в молоко и накапливаются в нем ЛС, являющиеся слабыми основаниями [pH молока имеет слабокислую реакцию (pH — 6,5–7,0)] (концентрация эритромицина в молоке в 6–7 раз выше, чем в плазме крови);
- ЛС, являющиеся слабыми кислотами, хуже проникают в молоко, где их концентрация, как правило, в 2–5 раз ниже, чем в плазме крови.

Факторы среды

Пища: употребление крестоцветных овощей индуцирует микросомальные ферменты печени — стимулирует метаболизм, грейпфрут — подавляет метаболизм.

Алкоголь:

- однократный прием алкоголя вызывает снижение скорости разрушения различных ЛВ в печени, что приводит к повышению T½ и увеличивает их эффект (бензодиазепины, барбитураты);
- повышает эффект синтетических противомикробных ЛС и непрямых антикоагулянтов;
- в сочетании с метронидазолом, хлорамфениколом, фуразолидоном может оказать антабусное действие.

Никотин повышает скорость метаболизма пропранолола (Анаприлина♠), аминазина, диазепама.

Биоритмы

Суточные ритмы имеют важное значение для физиологических функций. Чередование бодрствования и сна сказывается существенным образом на активности нервной системы и эндокринных желез. В свою очередь, это отражается на чувствительности организма к различным веществам. Исследование зависимости фармакологического эффекта от суточного периодизма является одной из основных задач направления, названного хронофармакологией.

При проведении заместительной терапии стероидными гормонами из группы глюкокортикостероидов (ГКС) их рационально назначать в первую половину суток (утренние часы), так как акрофаза выделения эндокринными железами ГКС приходится именно на это время суток. Болеутоляющее (угне-

тающее) действие наркотического анальгетика морфина более выражено во второй половине дня, то есть в период мини-фазы.

Дозы лекарственных веществ

Доза — количество вещества на один прием. Выражается в виде количества вещества на 1 кг массы тела или на 1 $м^2$ поверхности тела, что позволяет более точно дозировать препарат. По величине дозы, дающей эффект определенной величины, судят об активности вещества.

- Разовые (на один прием) (каптоприл при гипертоническом кризе).
- Суточные (промедол при послеоперационных болях).
- Курсовые [антибактериальные средства: амоксиклав — инфекции мочевыводящих путей (МВП)].
- Ударные — насыщающие (сульфаниламиды).
- Терапевтические [минимальные, средние, высшие (максимальные)].
- Токсические (те, которые вызывают токсические эффекты — лекарственное отравление).
- Летальные (дозы, вызывающие летальный исход).
- Поддерживающие (витамин B_{12} при гиперхромной анемии).

Терапевтические дозы

Пороговая терапевтическая доза (минимальная действующая доза) — минимальная доза, дающая нужный терапевтический эффект. Обычно она в 2–3 раза меньше средней терапевтической.

Средняя терапевтическая доза — доза ЛС, которая дает оптимальный терапевтический эффект у значительного количества больных.

Высшая (максимальная) терапевтическая доза (разовая и суточная):

- предельная доза, превышение которой может привести к развитию токсических эффектов;
- не достигает минимальной токсической дозы, при этом условно принимается за наибольшую допустимую дозу.

Широта терапевтического действия (терапевтический диапазон, коридор безопасности) — это диапазон доз от минимальной действующей терапевтической до высшей терапевтической.

Терапевтический индекс — отношение средней смертельной дозы LD_{50} к средней эффективной дозе ED_{50} средства (соотношение «риск/выгода»). ED_{50} — доза, вызывающая эффект, равный 50% от максимального. Чем меньше ED_{50}, тем выше активность вещества.

Чем больше терапевтический индекс, тем больше и терапевтическая широта ЛС. Например, индекс бензилпенициллина (Бензилпенициллина натриевая соль♠) приближается к 100, а терапевтический индекс дигитоксина — в пределах 1,5–2,0.

Пример зависимости действия ЛВ от дозы: натрия оксибутират (наркозное средство):

- в малых дозах оказывает обезболивающее и седативное действие;
- в средних — противосудорожное и снотворное;
- в больших — наркозное действие.

Эффекты при совместном приеме лекарственных средств

Синергизм (от греч. *synergos* — «действующий вместе») — однонаправленное действие двух или нескольких ЛВ, при котором развивается фармакологический эффект, превышающий действие каждого вещества в отдельности. Различают суммированный и потенцированный синергизм. Суммированный синергизм, или аддиция (от лат. *additio* — «добавление»), — действие комбинации равно арифметической сумме эффектов, комбинируемых ЛС. Он характерен для ЛС, влияющих на одни и те же рецепторы, клетки, органы (синергизм общих анестетиков для ингаляционного наркоза, парацетамола и ибупрофена при хронической боли). Потенцированный синергизм, или супераддиция, — действие комбинации превышает арифметическую сумму эффектов комбинируемых препаратов.

Потенцированный синергизм возникает в результате фармакокинетических и фармакодинамических механизмов:

- изменение всасывания — АМ, суживая сосуды, препятствуют всасыванию в кровь местных анестетиков с усилением их местного обезболивающего влияния;
- вытеснение ЛС из связи с белками крови — противовоспалительные средства фенилбутазон (Бутадион♠) и индометацин высвобождают из связи с альбуминами антикоагулянты и сахаропонижающий препарат глибенкламид с опасностью кровотечений и гипогликемии;
- повышение проницаемости мембран — инсулин облегчает проникновение глюкозы и ионов K^+ через мембрану клеток;
- ингибирование метаболизма — антихолинэстеразные средства пролонгируют и усиливают действие эндогенного ацетилхолина;
- воздействие ЛС на различные системы регуляции функций и рецепторы-синергисты — потенцированный наркоз с использованием миорелаксантов, транквилизаторов, анальгетиков.

Антагонизм (от др.-греч. *ἀντι* — приставка со значением противоположности, *agon* — «борьба») — взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или исчезновению фармакологических свойств.

Виды антагонизма.

1. Физический — уменьшение всасывания в кровь и резорбтивного действия:
   - адсорбенты препятствуют всасыванию многих принятых внутрь препаратов; солевые слабительные средства, повышая осмотическое давление в просвете кишечника, задерживают всасывание ЛС, растворенных в кишечном соке;
   - ионы металлов (Ca^{2+}, Mg^+ и др.) образуют невсасывающиеся комплексы с тетрациклином, левомицетином, сульфаниламидами, ацетилсалициловой кислотой, фенилбутазоном (Бутадионом♠).
2. Химический — химическое взаимодействие ЛС в крови с образованием неактивных продуктов. Химическими антагонистами являются калия перманганат, натрия тиосульфат, донатор сульфгидрильных групп унитиол, комплексообразователи (динатриевая соль этилендиаминтетра-

уксусной кислоты) и другие антидоты, используемые для терапии отравлений.

3. Прямой функциональный — развивается, когда ЛВ оказывает противоположное (разнонаправленное) действие на одни и те же функциональные элементы (рецепторы, ферменты и др.). Например, стимуляторы и блокаторы β-АР, стимуляторы и блокаторы М-ХР.
4. Косвенный функциональный — развивается в тех случаях, когда ЛВ оказывают противоположное влияние на работу какого-либо органа, и при этом в основе их действия лежат разные механизмы. Например, ацеклидин (повышает тонус гладкомышечных органов, стимулируя М-ХР) и папаверин (снижает тонус гладкомышечных органов вследствие прямого миотропного действия).

Изменение действия лекарственного вещества при повторном введении

Кумуляция (от лат. *cumulatio* — «увеличение, скопление») — накопление в организме молекул ЛС (материальная кумуляция) или их эффектов (функциональная кумуляция).

Виды.

1. Материальная — увеличение в крови и/или тканях содержания ЛВ после каждого последующего введения по сравнению с предыдущим. Возникает при приеме липофильных ЛС, обладающих низким печеночным и/или почечным клиренсом и длительным периодом полуэлиминации. В клинической практике необходимо учитывать кумуляцию фенобарбитала, бромидов, сердечных гликозидов наперстянки, антикоагулянтов непрямого действия и др. Кумуляция имеет как положительное, так и отрицательное значение. Положительное значение связано с пролонгированием действия ЛС, возможностью их редкого приема, например, больные тяжелой застойной сердечной недостаточностью могут не принимать сердечные гликозиды ночью. Отрицательное значение обусловлено опасностью интоксикации в результате суммирования дозы повторно введенного препарата с его количеством, сохранившимся от предыдущего назначения.
2. Функциональная — усиление эффекта ЛВ при повторных введениях при отсутствии повышения его концентрации в крови и/или тканях. Примеры функциональной кумуляции: при алкоголизме нарастающие изменения функции ЦНС могут приводить к развитию белой горячки; паралич центров продолговатого мозга при отравлении свинцом, возникающий после элиминации яда из организма.

Привыкание (толерантность) — уменьшение эффективности ЛС при повторных введениях в той же дозе. Для возобновления терапевтического действия необходимо повышение дозы. Например, доза транквилизатора диазепама (Сибазона♠), оказывающая противотревожное влияние, обычно составляет 5–10 мг/сут, на фоне привыкания она возрастает до 1000 мг/сут.

Привыкание может быть врожденным и приобретенным. Врожденное (наследственное) привыкание обусловлено энзимопатией. Мутация гена альдегиддегидрогеназы нарушает метаболизм этанола (Спирта этилового♠). При этом

продукт окисления этанола (уксусный альдегид) не окисляется в уксусную кислоту. Накопление уксусного альдегида сопровождается токсическими эффектами, что заставляет воздерживаться от употребления алкогольных напитков.

Тахифилаксия (от греч. *tachys* — «быстрый», *phylaxis* — «бдительность, охрана») — это быстрое, в течение нескольких минут/часов, привыкание к ЛС.

Тахифилаксия чаще всего обусловлена истощением ресурсов медиатора в синаптических окончаниях. АМ непрямого действия эфедрин вытесняет норадреналин из гранул в адренергических синапсах и тормозит его нейрональный захват.

Пристрастие (лекарственная зависимость) — это непреодолимое стремление к повторному приему вещества, например, к повторному употреблению психоактивных средств с наркотическим действием для достижения эйфории (от греч. *eu* — «хорошо», *phero* — «переношу»), либо уменьшения психического и/или физического дискомфорта, возникающего вследствие лишения наркотиков. При наркомании формируются психическая, физическая зависимость и привыкание.

На этапе психической зависимости лишение наркотического средства вызывает психические нарушения — депрессию, раздражительность, агрессию, бессонницу, страх, прострацию.

При физической зависимости прекращение приема наркотика или введение его антагонистов сопровождается развитием абстинентного синдрома (от лат. *abstinentia* — «воздержание») — комплекса психопатологических, неврологических и соматовегетативных расстройств по типу синдрома отдачи (нарушения функций противоположны тем, которые вызывает наркотик).

Сенсибилизация — увеличение чувствительности организма к ЛВ при повторном применении, которые образуют комплексы с белками плазмы крови, приобретающие при определенных условиях антигенные свойства (аллергические реакции при введении бензилпенициллина).

Идиосинкразия — измененная чувствительность организма к некоторым ЛС при генетической недостаточности [гемолитическое действие некоторых противомалярийных средств (хинина, примахина, хлорохина) при врожденной недостаточности в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, в результате чего образуется хинон, вызывающий гемолиз эритроцитов].

Канцерогенность — способность ЛС вызывать развитие злокачественных опухолей (комбинированные оральные контрацептивы — гестоден и этинилэстрадиол).

Мутагенность — это способность вещества вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата, что проявляется в изменении генотипа потомства (цитостатики, барбитураты).

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

- Этиотропная (каузальная) — устранение причины болезни: применение противомикробных, противовирусных и противопаразитарных средств при инфекционных заболеваниях, антидотов при отравлениях.

- Патогенетическая — воздействие на патогенетические механизмы заболеваний: назначение антигипертензивных средств при артериальной гипертензии (АГ), сердечных гликозидов при сердечной недостаточности, противовоспалительных средств при ревматических заболеваниях, психотропных препаратов для лечения психических расстройств.
- Симптоматическая — устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни: использование обезболивающих и жаропонижающих средств.
- Заместительная — восполнение недостаточного количества естественных метаболитов организма: применение витаминных, гормональных, ферментных средств, солей йода, фтора, железа, кальция.
- Профилактическая — проводится с целью предупреждения заболеваний. Могут назначаться: антисептики, противовирусные, витаминные средства, вакцинация.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Принцип детоксикации

1. Задержка всасывания токсического вещества в кровь (промывание желудка, слизистых оболочек, кожи; назначение сорбентов, рвотных, слабительных средств).
2. Удаление токсического вещества из организма:
   - форсированный диурез;
   - перитонеальный диализ;
   - плазмаферез;
   - гемодиализ и гемосорбция (искусственная почка);
   - переливание крови;
   - гипербарическая оксигенация.
3. Устранение действия всосавшегося токсического вещества производят с помощью антидотов — ЛС, применяемых для специфического лечения:
   - антидотов, связывающих токсические вещества и способствующих их выведению из организма;
   - фармакологических антагонистов.
4. Симптоматическая терапия — восстановление жизненно важных функций.

2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Ацетилхолин (АХ) впервые обнаружен Г. Дейлом в 1915 г., когда было замечено влияние данного нейротрансмиттера на сердечную ткань. О. Леви в 1921 г. подтвердил, что АХ является нейротрансмиттером, и назвал его Vagusstuff (от англ. «блуждающее нечто»), поскольку образец был получен из блуждающего нерва. В 1936 г. оба ученых были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины «За открытия, связанные с химической передачей нервных импульсов». В 1946 г. С.В. Аничков и М.А. Гребенкина предложили делить ХР на два класса: мускарино- и никотиночувствительные. В настоящее время такое деление является общепринятым.

Основные анатомо-физиологические особенности парасимпатической нервной системы

Передача возбуждения парасимпатической нервной системы осуществляется посредством АХ.

При стимуляции парасимпатической нервной системы возникают трофотропные эффекты (от греч. *trophe* — «питание», *tropos* — «поворот, направление»). Эти эффекты направлены на накопление энергии организмом и наиболее выражены в условиях покоя (активируют процессы пищеварения, угнетают работу сердца) (рис. 2.1).

Функции холинергического синапса

АХ синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нейронов из холина и ацетилкоэнзима А (митохондриального происхождения) при участии цитоплазматического фермента холинацетилазы (холинацетилтрансферазы) (рис. 2.2, 1). В дальнейшем происходит депонирование АХ в синаптических пузырьках (везикулах). Возникновение пресинаптического ПД ведет к высвобождению содержимого нескольких сотен пузырьков в синаптическую щель. АХ связывается со специфическими рецепторами на постсинаптической мембране (рис. 2.2), что повышает ее проницаемость для ионов Na^+, K^+ и Ca^{2+} и приводит к появлению возбуждающего постсинаптического потенциала. Действие АХ ограничивается путем его гидролиза с помощью фермента ацетилхолинэстеразы (гидролитический фермент из семейства эстераз) (рис. 2.2, 2; рис. 2.3). Холиновые фрагменты молекул транспортируются обратно в цитозоль (рис. 2.2, 3). Под действием трансфераз происходит синтез новых молекул АХ, которые вновь помещаются в везикулы.

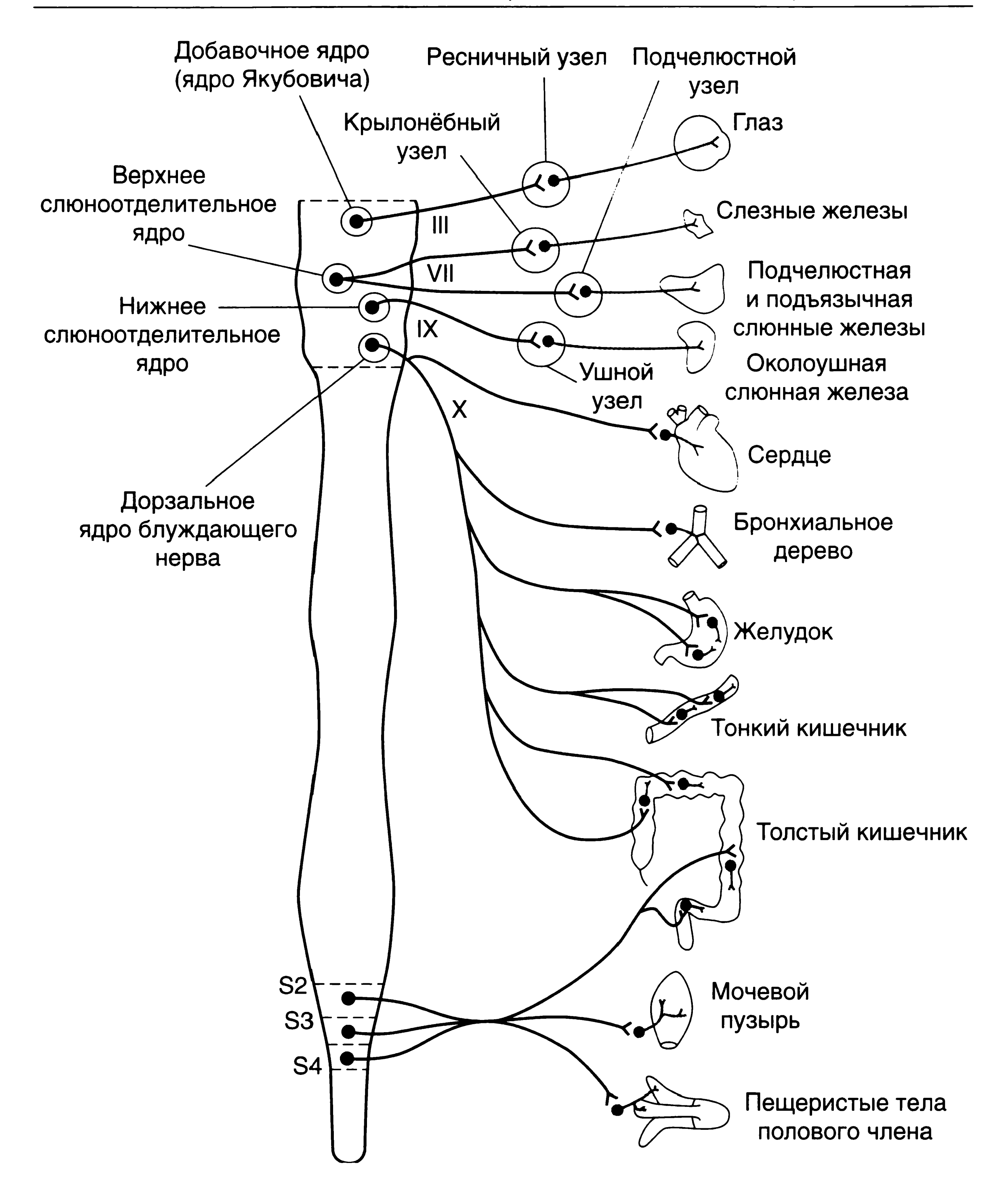


Рис. 2.1. Строение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (Савельев С.В., 2008)

Гидролиз ацетилхолина

Участок поверхности холинэстеразы, непосредственно контактирующий с каждой молекулой медиатора, включает два центра: анионный и эстеразный (рис. 2.3). Каждый из этих центров образован группами: анионный центр состоит из карбоксильной группы остатка глутаминовой кислоты, эстеразный — имидазольного кольца остатка гистидина и гидроксильной группы остатка серина.

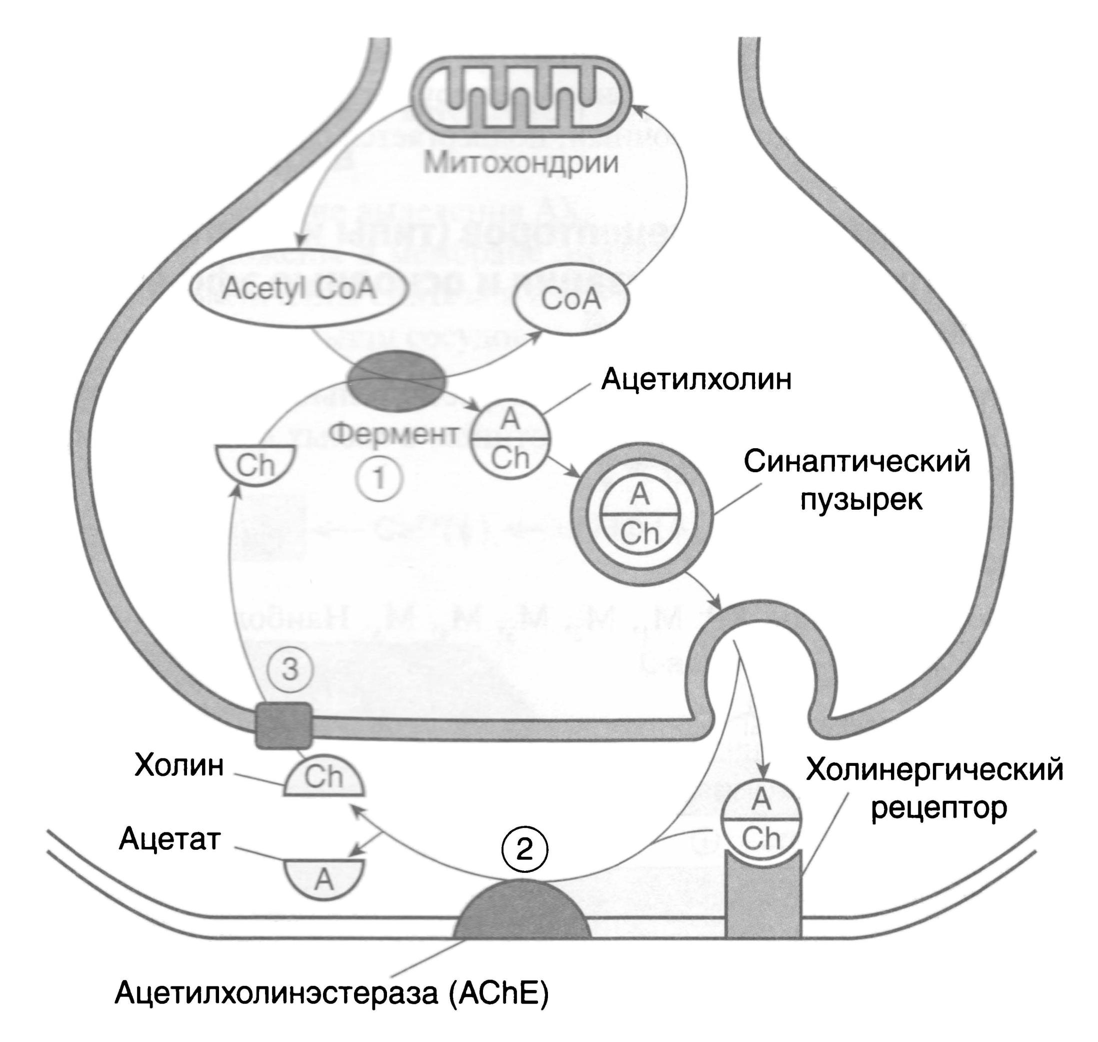


Рис. 2.2. Схема холинергического синапса. (исходное изображение взято с сайта https://ib.bioninja.com.au/). ACh — ацетилхолин; Ch — холин; Acetyl CoA — ацетилкоэнзим А; AChE — ацетилхолинэстераза (пояснения см. в тексте)

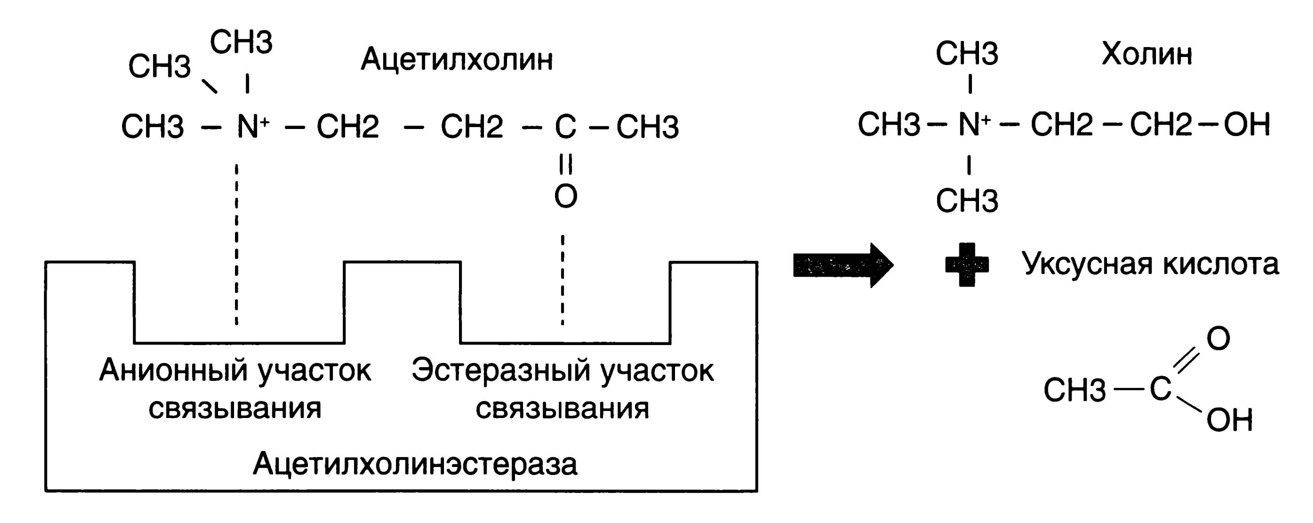


Рис. 2.3. Гидролиз ацетилхолина

АХ благодаря положительно заряженному атому азота (катионной головки) ориентируется за счет электростатических сил на поверхности холинэстеразы. Анионный центр притягивает к себе катионную головку АХ и способствует сближению его эфирной группировки с эстеразным центром. Рвется эфирная

связь, АХ разделяется на две части: холиновую и уксусную, остаток уксусной кислоты присоединяется к эстеразному центру, и образуется ацетилированная холинэстераза. Комплекс непрочный, подвергается спонтанному гидролизу.

Классификация холинорецепторов (типы и подтипы), преимущественная локализация и основные эффекты, вызываемые их стимуляцией

ХР делятся на мускарино- и никотиночувствительные: М-ХР возбуждаются мускарином, Н-ХР возбуждаются никотином в малых дозах, блокируются — в больших дозах.

М-холинорецепторы

Выделяют пять типов ХР: M_1, M_2, M_3, M_4, M_5. Наиболее изучены M_1, M_2, M_3-ХР (табл. 2.1).

Таблица 2.1. М-холинорецепторы

Преимущественная локализация	Эффекты, вызываемые стимуляцией
M_1-ХР	
Энтерохромаффинные клетки желудка	Выделение гистамина, стимулирующего секрецию HCl париетальными клетками желудка
ЦНС: кора головного мозга, средний мозг, ствол	Возбуждение
M_2-ХР	
Синоатриальный (СА) узел	Снижение частоты возбуждения — уменьшение ЧСС
Атриовентрикулярный (АВ) узел	Снижение проводимости — АВ-блок
Предсердия	Снижение сократительной активности
M_3-ХР	
Круговая мышца радужной оболочки	Сокращение, сужение зрачка (миоз), снижение внутриглазного давления (ВГД)
Цилиарная (ресничная) мышца глаза	Сокращение, спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнюю точку видения)
Гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, матки	Сокращение
Экзокринные железы	Повышение секреторной функции

М-ХР состоят из одной полипептидной цепи длиной 440–540 остатков аминокислот с внеклеточным N-концом и внутриклеточным С-концом.

M_1-ХР — постсинаптические.

M_2-ХР — пресинаптические, постсинаптические.

M_3-ХР — постсинаптические иннервируемые и внесинаптические неиннервируемые (в эндотелиоцитах).

Эффекты, вызываемые стимуляцией пресинаптических $М_2$-холинорецепторов и внесинаптических неиннервируемых $М_3$-холинорецепторов

- $М_2$-ХР — уменьшение выделения АХ.
- $М_3$-ХР (расположены в мембране эндотелиальных клеток кровеносных сосудов) — увеличение синтеза и высвобождение оксида азота (NO), расслабление гладких мышц сосудов, снижение тонуса сосудов (рис. 2.4).

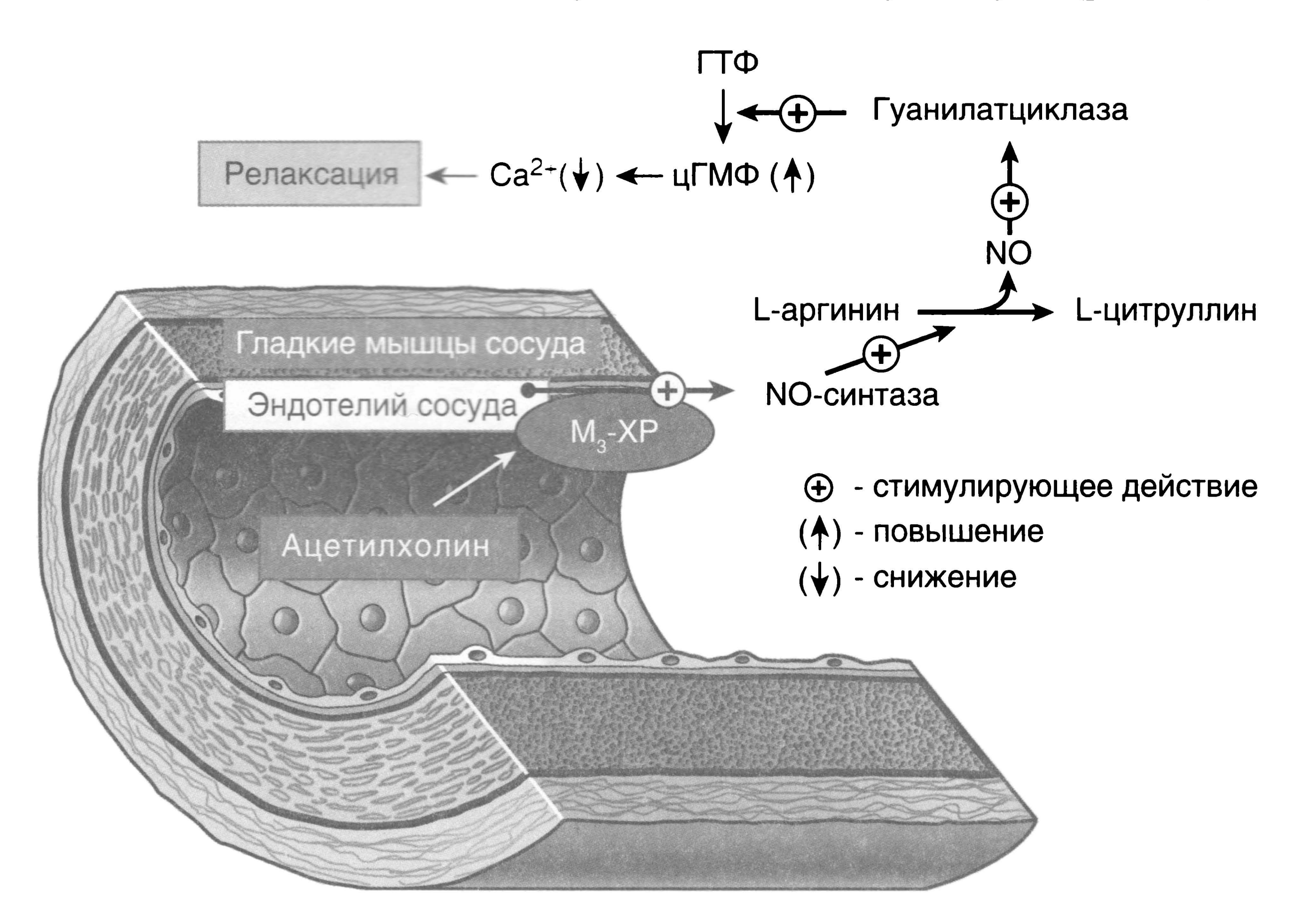


Рис. 2.4. Влияние ацетилхолина на гладкие мышцы сосудов

Механизмы реализации эффектов стимуляции М-холинорецепторов

М-ХР относятся к медленным метаботропным рецепторам. Передача сигнала осуществляется при участии G-белков и вторичных мессенджеров.

$М_1$- и $М_3$-ХР посредством G_q-белков функционально взаимосвязаны с фосфолипазой С, которая катализирует расщепление фосфатидилинозитолдифосфата (ИДФ) на инозитолтрифосфат (ИФ3) и диацилглицерол (ДАГ). Инозитолтрифосфат высвобождает Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, вследствие чего повышается тонус гладких мышц и увеличивается секреция экзокринных желез (рис. 2.5).

$М_2$-ХР взаимодействуют с G_i-белками, угнетающими аденилатциклазу, что тормозит синтез цАМФ, нарушается фосфорилирование кальциевых каналов кардиомиоцитов, уменьшается поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты. Кроме

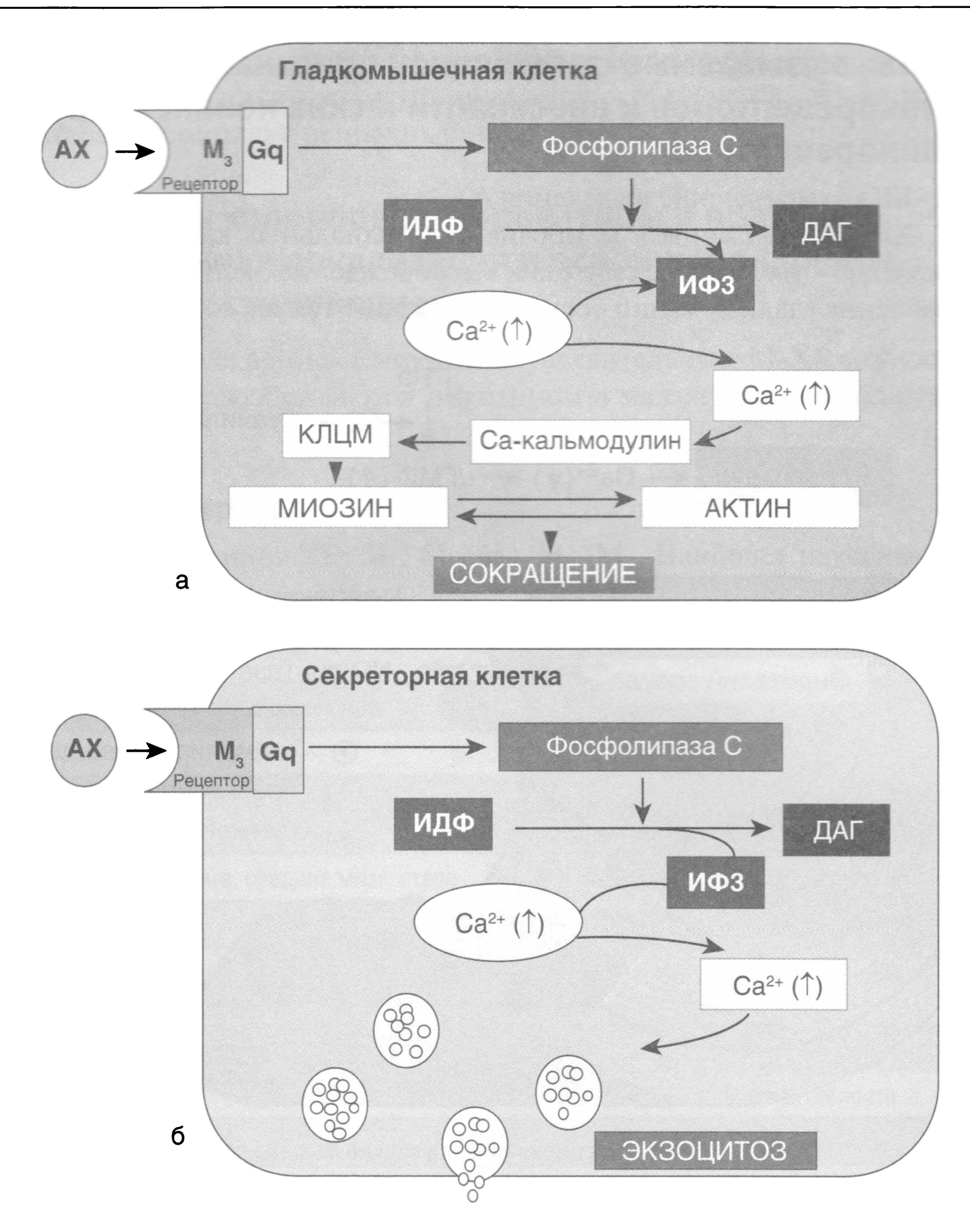


Рис. 2.5. Влияние ацетилхолина на гладкомышечные клетки (а) и клетки экзокринных желез (б) (КЛЦМ — киназа легких цепей миозина)

того, активируются К-каналы, усиливается выход K^+ из клетки и возникает гиперполяризация мембраны. Вход ионов Ca^{2+} через потенциалзависимые каналы в кардиомиоциты при этом снижается, что также способствует развитию тормозных эффектов (рис. 2.6). Уменьшаются автоматизм, проводимость.

Н-холинорецепторы

Подразделяют на нейрональный ($Н_н$) и мышечный ($Н_м$) типы, по структуре являются гликопротеинами. $Н_м$-ХР включает пять белковых субъединиц (α, α, β, γ, δ), которые окружают натриевый канал. $Н_н$-ХР состоят из α- и β-субъединиц различных подтипов (табл. 2.2).

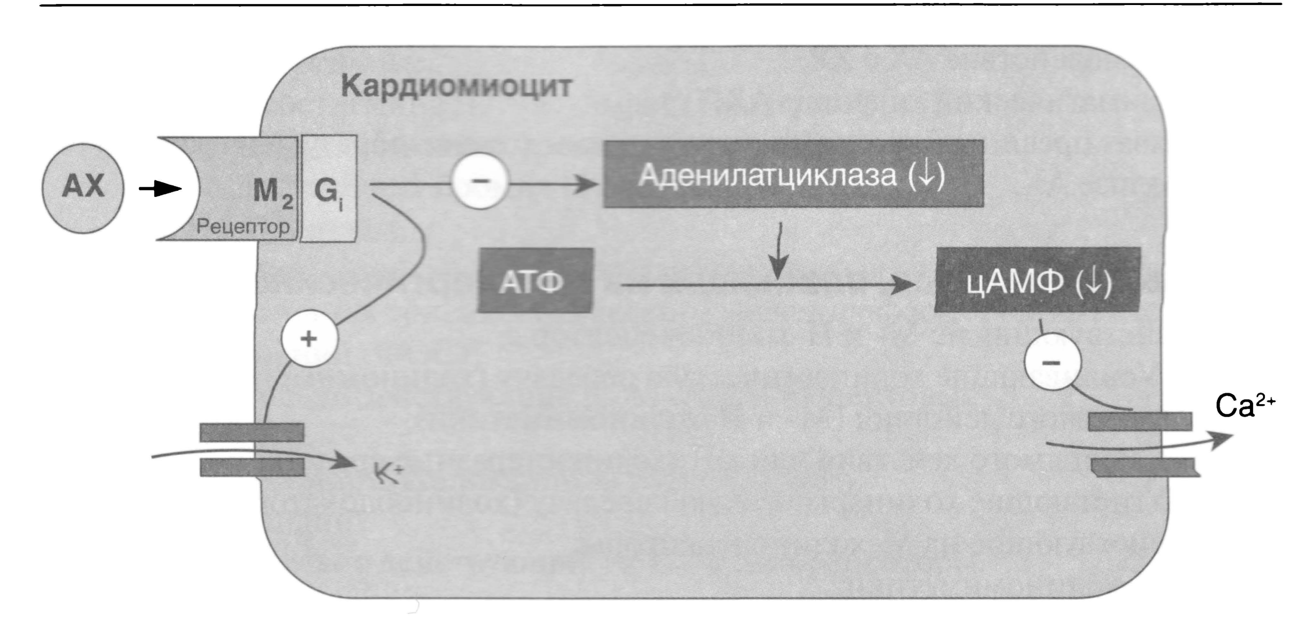


Рис. 2.6. Влияние ацетилхолина на кардиомиоциты

Таблица 2.2. Н-холинорецепторы

Преимущественная локализация	Эффекты, вызываемые стимуляцией
$Н_н$-ХР	
Нейроны симпатических и парасимпатических ганглиев	Возбуждение
Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников	Секреция адреналина
Каротидные клубочки	Рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров
ЦНС: продолговатый мозг, нейрогипофиз, гиппокамп, кора, клетки Реншоу	Облегчение передачи возбуждения
$Н_м$-ХР	
Концевая пластинка скелетных мышц	Сокращение

Механизм реализации эффектов стимуляции Н-холинорецепторов

Н-ХР относятся к быстрым мембранным рецепторам, непосредственно связанным с ионными каналами (ионотропные).

При связывании двух молекул АХ с α-субъединицей рецептора происходит открытие натриевых каналов. Ионы Na^+ входят в клетку, развивается деполяризация постсинаптической мембраны и возбуждение эффекторных клеток.

Пути фармакологического воздействия на передачу возбуждения в холинергическом синапсе

- Синтез АХ.
- Высвобождение медиатора.

- Взаимодействие АХ с ХР.
- Энзиматический гидролиз АХ.
- Захват пресинаптическими окончаниями холина, образующегося при гидролизе АХ.

Группы препаратов, влияющих на холинергический синапс

I. Действующие на М- и Н-холинорецепторы.
  А. Усиливающие холинергическую передачу (холиномиметики):
    – прямого действия (М- и Н-холиномиметики);
    – непрямого действия или антихолинэстеразные средства.
  Б. Угнетающие холинергическую передачу (холиноблокаторы).
II. Действующие на М-холинорецепторы.
  А. М-холиномиметики.
  Б. М-холиноблокаторы.
III. Действующие на Н-холинорецепторы.
  А. Н-холиномиметики.
  Б. Н-холиноблокаторы:
    – ганглиоблокаторы;
    – миорелаксанты.

ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Холиномиметики (от греч. *mimetikos* — «подражающий, воспроизводящий») — ЛС различной химической структуры, действие которых в основном совпадает с эффектами возбуждения холинергических нервных волокон или АХ.

Делятся на прямые, возбуждающие ХР, и непрямые, инактивирующие холинэстеразу.

Классификация.

I. Влияющие на М- и Н-холинорецепторы.
  1. Прямого действия.
    – Четвертичные.
      • Ацетилхолин.
      • Карбахолин℘ [исключен из Государственного реестра ЛС. В офтальмологической практике применяется препарат карбахол (Мио-хол)].
  2. Непрямого действия (антихолинэстеразные средства).
    А. Обратимые.
      • Третичные.
        ◊ Физостигмина салицилат℘ (исключен из Государственного реестра ЛС).
        ◊ Галантамин (Галантамина гидробромид♠, Нивалин♠, Реминил♠).
        ◊ Ривастигмин (Экселон♠).
        ◊ Донепезил (Арисепт℘, Алзепил♠).

- Четвертичные.
  - ◊ Неостигмина метилсульфат (Прозерин♠).
  - ◊ Пиридостигмина бромид (Калимин♠).
  - ◊ Дистигмина бромид (Убретид♠).

Б. Необратимые.

- Армин℘ [исключен из Государственного реестра ЛС, изучается для понимания токсикологического значения фосфорорганических соединений (ФОС)].

II. Избирательно действующие на М-холинорецепторы.

- Третичные.
  - ◊ Пилокарпин (Пилокарпина гидрохлорид♠).
  - ◊ Ацеклидин♠.

III. Избирательно действующие на Н-холинорецепторы.

- Третичные.
  - ◊ Лобелин (лобесил℘).
  - ◊ Анабазин♠.
- Вторичные.
  - ◊ Цитизин (цититон℘, Табекс♠).

М-, Н-холиномиметики прямого действия

М-, Н-ХМ прямого действия — вещества, подобно АХ, непосредственно стимулирующие ХР.

Ацетилхолин в качестве лекарственного препарата не применяют, так как наличие эфирной связи делает его чувствительным к холинэстеразе, поэтому действует кратковременно. Применяют в экспериментальной физиологии и фармакологии (в виде хлорида), получают синтетическим путем.

- Сложный эфир холина и уксусной кислоты. Четвертичное аммониевое основание. Быстро разрушается холинэстеразой крови, действует кратковременно (рис. 2.3).
- При приеме внутрь неэффективен, легко гидролизуется. Плохо проникает через ГЭБ.

Эффекты зависят от дозы: в дозе 0,1–0,5 мкг/кг действует на М-ХР, вызывает эффекты активации парасимпатической системы; в дозе 2–5 мкг/кг действует на М- и Н-ХР. Селективная активация Н-ХР возможна только после блокады М-ХР.

Рис. 2.7. 2-(Ацетилокси)-N,N,N-триметилэтанаминия хлорид

Фармакологические эффекты

Местные.

А. Сужение зрачка (миоз) связано с возбуждением М-ХР круговой мышцы радужной оболочки (*m. sphincter pupillae*) и сокращением этой мышцы (рис. 2.8).

Б. Снижение ВГД. При сужении зрачка радужная оболочка становится тоньше, раскрывается угол передней камеры глаза (между радужкой

и роговицей) и усиливается отток внутриглазной жидкости через фонтановы пространства в шлеммов канал.

В. Спазм аккомодации — сокращение ресничной мышцы (*m. ciliaris*) приводит к расслаблению цинновой связки и увеличению кривизны хрусталика. Глаз устанавливается на ближнюю точку видения.



Рис. 2.8. Иннервация радужной оболочки глаза: влияние активации симпатической и парасимпатической нервной системы (Saladin K.S., 2003)

Резорбтивные.

А. Мускариноподобные: брадикардия, расширение кровеносных сосудов, снижение АД, повышение тонуса и сократимости гладких мышц бронхов, ЖКТ, миометрия, желчного и мочевого пузыря, усиление секреции экзокринных желез (пищеварительных, слезных, бронхиальных и потовых).

Б. Никотиноподобные: облегчение нервно-мышечной передачи (повышаются тонус и сократительная активность скелетных мышц), рефлекторное возбуждение дыхательного центра — стимуляция каротидных клубочков. Стимулирующее влияние АХ на Н-ХР вегетативных ганглиев маскируется его М-холиномиметическим действием.

Карбахолин℗

Препарат исключен из Государственного реестра ЛС. В офтальмологической практике применяется препарат карбахол (Мио-хол).

Рис. 2.9. 2-[(Аминокарбонил)окси]-N,N,N-триметилэтанаминия хлорид

- По химическому строению и фармакологическим свойствам близок к АХ — эфир холина и карбаминовой кислоты (H_2N-COOH). Более активен и оказывает продолжительное действие за счет замены ацетильной группы карбамильной — соединение устойчиво к действию гидролизирующих ферментов. При местном применении миоз развивается через 15–20 мин и продолжается 4–8 ч, снижение ВГД начинается через 20–30 мин и достигает максимума через 2 ч. При внутриглазном введении действие препарата наступает в течение 2–5 мин и продолжается в течение 24 ч.
- Метаболизируется в холин, выводится почками. Назначают местно.

Показания: глаукома, хирургические вмешательства в офтальмологии (экстракция катаракты).

Побочные эффекты: ощущение жжения в глазу, гиперемия конъюнктивы, головная боль.

Противопоказания: аллергические реакции.

М-, Н-холиномиметики непрямого действия (антихолинэстеразные средства)

М-, Н-ХМ непрямого действия (антихолинэстеразные средства) неизбирательно усиливают холинергическую передачу за счет ингибирования ацетилхолинэстеразы, что увеличивает время нахождения АХ в синаптической щели.

Механизм действия. В результате ингибирования ацетилхолинэстеразы в холинергических синапсах не происходит гидролиз АХ, он накапливается, и усиливаются реакции на выделяющийся из пресинаптического окончания АХ.

На молекулярном уровне ингибиторы ацетилхолинэстеразы связывают или анионный центр, или эстеразный, или оба центра. При этом в зависимости от химической структуры связь между ингибитором и активным центром холинэстеразы может быть непродолжительной, то есть обратимой, или происходит стабильное фосфорилирование холинэстеразы, и активность фермента восстанавливается лишь в результате синтеза новых его молекул — необратимая связь.

Обратимые антихолинэстеразные средства: неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, дистигмин, ривастигмин являются эфирами карбаминовой кислоты — карбаматами. Препараты, подобно АХ, связываются как с анионным, так и с эстеразным центром ацетилхолинэстеразы и подвергаются гидролизу, при этом ацетилхолинэстераза в своем эстеразном центре (через гидроксильную группу остатка серина) оказывается ковалентно связанной с карбамильной группой. Гидролиз этой более прочной связи происходит медленнее — от 30 мин до нескольких часов, что определяет продолжительность действия карбаматов. Галантамин (Галантамина гидробромид*), донепизил

обладают большим сродством к ферменту, связываются с анионным центром ацетилхолинэстеразы при участии непрочных электростатических и водородных связей (нековалентных).

Необратимые антихолинэстеразные средства имеют химическое строение ФОС. Ингибируют ацетилхолинэстеразу за счет образования ковалентных связей между фосфорным остатком и гидроксильной группой серина в эстеразном центре. Эти связи прочные и гидролизуются очень медленно (в течение сотен часов). Именно поэтому ФОС ингибируют ацетилхолинэстеразу необратимо (рис. 2.10).

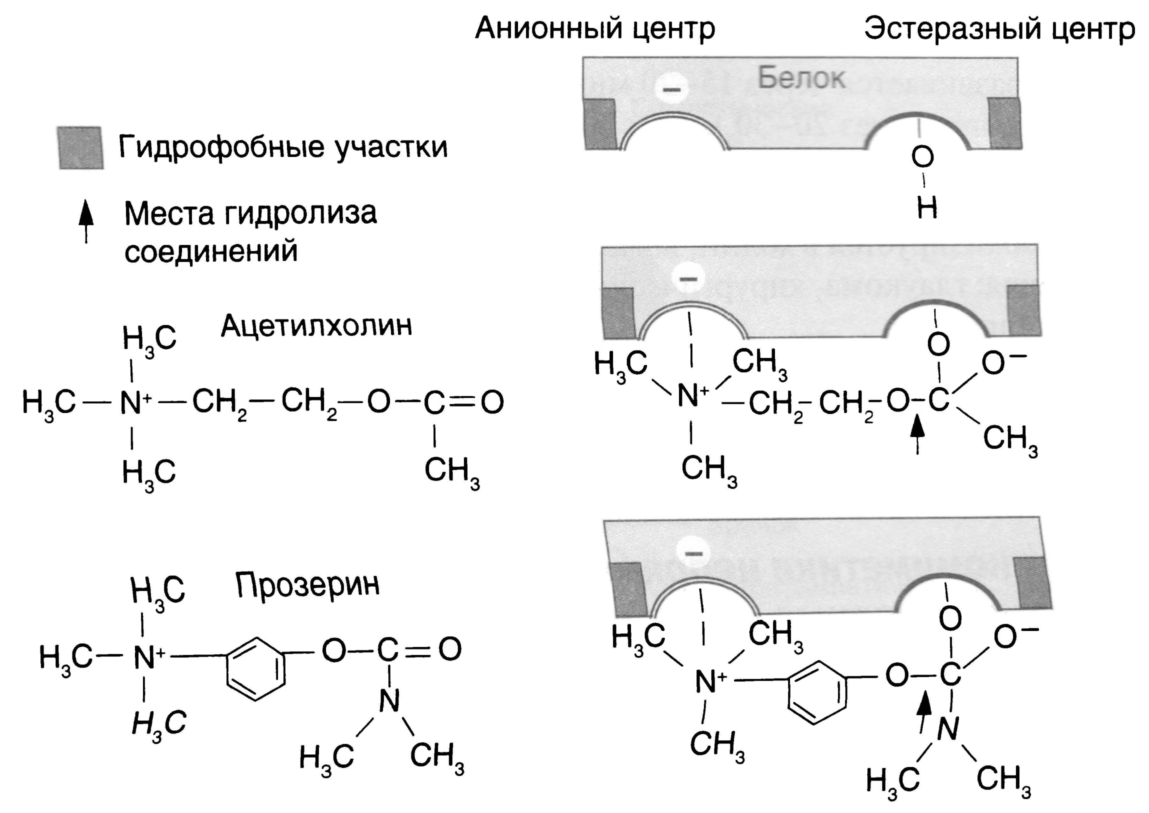


Рис. 2.10. Механизм действия антихолинэстеразных средств (Харкевич Д.А., 2021)

Фармакологические эффекты.

- Миоз, снижение ВГД, спазм аккомодации.
- Брадикардия, замедление АВ-проводимости.
- Повышение тонуса бронхов, тонуса и моторики ЖКТ, тонуса и сократительной активности мочевого пузыря и миометрия.
- Повышение секреции экзокринных желез.
- Облегчение нервно-мышечной передачи.
- Повышение тонуса скелетных мышц.

Показания: глаукома — кроме галантамина (Галантамина гидробромид♣ оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы); атония кишечника и мочевого пузыря; миастения, парезы, параличи; заболевания ЦНС (болезнь Альцгеймера, детский церебральный паралич, последствия после перенесенного энцефалита, менингита, инсульта, травм головного мозга) — третичные амины; отравление М-ХБ, психотропными средствами; передозировка антидеполяризующими миорелаксантами.

Побочные эффекты: брадикардия, АВ-блокады, снижение АД, гиперсаливация, бронхоспазм, усиление перистальтики ЖКТ, тошнота, рвота, диарея, учащеное мочеиспускание, спазм аккомодации, головокружение.

Противопоказания: брадикардия, АВ-блокады, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), кишечная колика, желчнокаменная и мочекаменная болезнь, эпилепсия, гиперкинезы, беременность, период кормления грудью.

Особенности отдельных препаратов

Галантамин (Галантамина гидробромид*, Нивалин*, Реминил*)

- Алкалоид, выделенный из луковиц и цветов *Galanthus caucasicus* (Кавказский подснежник), подснежник Воронова. Третичный амин, проникает через ГЭБ. Обратимого действия. Биодоступность — около 90%.
- Метаболизируется в печени с помощью различных цитохромов, в основном изоферментами CYP2D6 и CYP3A4 путем деметилирования (5–6%), метаболиты (эпигалантамин и галантаминон) обнаруживаются в плазме и моче, Т½ — 7–8 ч, выводится преимущественно почками. Назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно.

H OH
H
O
O
H_3C
N
CH_3

Рис. 2.11. (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Гексагидро-3-метокси-11-метил-6H-бензофуро [3a,3,2-ef][2] бензазепин-6-ол (в виде гидробромида)

Донепезил (арисепт*, Алзепил*)

O—CH_3
CH_3
O
O
N
*

Рис. 2.12. 2,3-Дигидро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]метил]-1H-инден-1-он (в виде гидрохлорида)

- Третичный амин, проникает через ГЭБ. Селективно и обратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу в головном мозге.
- Биодоступность - абсолютная, метаболизируется в печени, Т½ — 70 ч, выводится почками — 79%, с желчью — 21%. Назначают внутрь.

Показания: деменция (болезнь Альцгеймера, Пика и др.)

Ривастигмин (Экселон*)

- Третичный амин, проникает через ГЭБ. Селективно и обратимо ингибирует ацетил- и бутирилхолинэстеразу карбаматного типа в головном моз-

ге. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет 30–40%. Абсорбция из ТТС происходит медленно.

Рис. 2.13. 3-[(1S)-1-(Диметиламино)этил]фенилэтилметилкарбамат

- Метаболизируется в печени путем гидролиза при участии эстераз (биотрансформация под влиянием основных изоферментов цитохрома Р450 минимальна), T½ при приеме внутрь — 1 ч, при накожном применении — 3–4 ч. Выводится в основном почками в виде метаболитов, менее 1% — с желчью. Назначают внутрь, наружно (ТТС).

Показания: деменция (болезнь Альцгеймера, Пика и др.)

Неостигмина метилсульфат (Прозерин*)

Рис. 2.14. 3-(((Диметиламино)карбонил)окси)-N,N,N-триметилбензоламиния метилсульфат

- Четвертичный амин, не проникает через ГЭБ. Оказывает сильное, быстро наступающее, непродолжительное действие. Биодоступность — 1–2%.
- Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. T½ — 42–60 мин, действует непродолжительно (2–4 ч). Выводится почками в виде неизмененного вещества (около 50%) и метаболитов. Назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно, местно.

Пиридостигмина бромид (Калимин*)

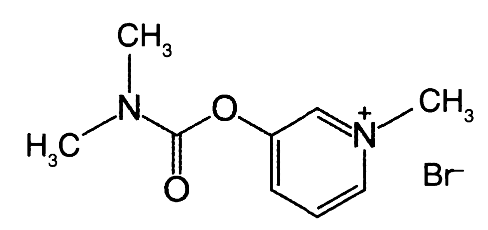


Рис. 2.15. 3-[[(Диметиламино)карбонил]окси]-1-метилпиридиния бромид

- Четвертичный амин, не проникает через ГЭБ. По сравнению с прозерином менее активен, используется в более высоких дозах, действует продолжительнее (6 ч). Биодоступность — 8–20%.
- Метаболизируется в печени с образованием 3-гидрокси-N-метилпиридина, T½ — 1,5–2,5 ч, выводится почками. Назначают внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Дистигмина бромид (Убретид*)

Рис. 2.16. 3,3'-[1,6-Гександиилбис[(метилимино)карбонил]окси]бис[1-метилпиридиния] дибромид

- Четвертичный амин, не проникает через ГЭБ, обратимый. Более продолжительно действует и сильнее, чем неостигмина метилсульфат, так как

в химической структуре две четвертичные аммониевые группы. Эффект развивается через 1.0–1.5 ч после приема внутрь, максимальный эффект — через 8–10 ч и сохраняется в течение 20 ч.

- Метаболизируется в печени путем гидролиза, метаболиты выводятся почками. Назначают внутрь, внутримышечно.

Армин®

Препарат исключен из Государственного реестра ЛС.

- Относится к группе органических эфиров фосфорной кислоты (ФОС).
- Необратимо ингибирует эстеразный центр ацетилхолинэстеразы.

Рис. 2.17. Этил-4-нитрофениловый эфир этилфосфоновой кислоты

Токсикологическое значение фосфорорганических соединений

ФОС — это высокомолекулярные эфиры кислот фосфора (фосфорной, пирофосфорной, фосфористой, фосфоновой, фосфиновой, тио- и дитиофосфорной, тиофосфористой) и их сернистых и азотистых производных (рис. 2.18).

Впервые синтез ФОС был осуществлен в 1820 г. В 1847 г. французский ученый Л.Ж. Тенард синтезировал еще ряд фосфинов. Интенсивные исследования ФОС проводились Л. Михаэлисом в 1903, 1915 гг. (Германия) и А.Е. Арбузовым в 1906 г. (Россия). В 1932 г. немецкие ученые В. Ланге и Г. Крюгер впервые описали клиническую картину отравления ФОС. В 1937 г. Г. Шрадером было установлено наличие инсектицидных свойств у паратиона, параоксона, шрадана и др. Синтезированные им зарин, табун, зоман были взяты на вооружение в качестве боевых отравляющих веществ. В настоящее время их применяют как нервно-паралитические отравляющие вещества, инсектициды, стабилизаторы пластмасс, антиокислители моторных масел, антипирены.

Рис. 2.18. Структура фосфорорганических соединений: Р-атом фосфора, R1- и R2-органические радикалы, X — галоген (Cl, F), или CN-группа, или производное бензола (нитрофенол)

Отравление ФОС — острая интоксикация, возникающая при ингаляционном, трансдермальном или пероральном поступлении в организм. Высоколипофильные вещества быстро всасываются. Накапливаются преимущественно в печени, головном мозге, сердечной и скелетных мышцах, почках, жировой ткани. Выделяются с молоком, почками, с желчью. Клиническая картина отравления мало зависит от путей поступления ФОС.

Механизм отравления ФОС. Эстеразный центр прочно связывается с остатком фосфорной кислоты, что приводит к образованию устойчивого к гидролизу соединения, неспособного реагировать с молекулами АХ. Блокирование холинэстеразы ФОС осуществляется в две фазы. В первой фазе подавление фермента обратимо. И только через определенный промежуток времени наступает вторая фаза. Переход от обратимого ингибирования к необратимому происходит постепенно и зависит от температуры, строения и концентрации ингибитора.

Симптомы острого отравления фосфорорганическими соединениями

Стадия I — стадия возбуждения (легкая степень интоксикации): беспокойство (чувство страха, агрессивность); головокружение, головная боль; миоз, снижение остроты зрения; тошнота, рвота, спастические боли в животе, повышенная потливость, слюнотечение, слезотечение, бронхорея; умеренная тахикардия и повышение АД.

Стадия II — стадия гиперкинезов и судорог (интоксикации средней и тяжелой степени): психомоторное возбуждение сохраняется, могут развиться заторможенность, сопорозное состояние, кома; гиперкинезы миоклонического типа (миофибрилляции), ригидность мышц грудной клетки с уменьшением ее экскурсии; выраженный миоз, реакция зрачков на свет отсутствует; брадикардия; АД повышается до 250/160 мм рт.ст.; резко выраженная потливость, саливация и бронхорея; болезненные тенезмы, непроизвольный жидкий стул; учащенное мочеиспускание.

Стадия III — стадия параличей (крайне тяжелая форма отравления): глубокая кома с резким ослаблением всех рефлексов или полной арефлексией; паралич поперечно-полосатой мускулатуры; резко выражен миоз; обильная саливация, бронхорея, потоотделение; преобладают центральные формы нарушения дыхания (поверхностное дыхание, дыхание Чейна–Стокса, возможен паралич дыхательного центра), развивается экзотоксический шок (обусловлен несоответствием между объемом циркулирующей крови и объемом сосудистого русла, дезорганизацией микроциркуляции, перераспределением крови); выраженная брадикардия (ЧСС — до 20 в минуту) или тахикардия (ЧСС — более 120 в минуту), АД снижается вплоть до коллапса.

Меры помощи при отравлении фосфорорганическими соединениями

- При попадании ФОС на кожу и слизистые оболочки — вытереть сухим ватным тампоном, промыть 5–6% раствором натрия гидрокарбоната и теплой водой с мылом.
- При введении ФОС внутрь — промыть желудок, дать энтеросорбенты (активированный уголь и др.) и солевые слабительные средства (магния сульфат).
- Для ускорения выведения веществ из организма — форсированный диурез (фуросемид), гемодиализ, гемосорбция, перитонеальный диализ.
- Антидотная терапия.
  - Атропин внутривенно (2–4 мл 0,1% раствора) — М-ХБ, конкурентный антагонист мускарина (блокирует М-ХР, препятствуя действию накопившегося в нервных синапсах АХ). Вводят до появления признаков атропинизации: расширения зрачков, сухости кожи, тахикардии, исчезновения саливации и бронхореи. Это состояние поддерживается повторным введением атропина (поддерживающая атропинизация) для создания стойкой блокады М-холинореактивных систем на период, необходимый для разрушения и удаления яда.
  - Реактиваторы холинэстеразы — вещества, способные дефосфорилировать заблокированную ФОС ацетилхолинэстеразу и восстанавливать

активность фермента. Раствор дипироксима℘ вводят по 1 мл (50 мг) внутримышечно или внутривенно, при необходимости вводят повторно.

Реактиваторы холинэстеразы

Классификация.

- Третичные: Диэтиксим♠.
- Четвертичные: тримедоксима бромид (Дипироксим℘).

Механизм действия. Благодаря наличию оксимной группы (-NOH) в структуре реактиваторов холинэстеразы происходит разрыв эфирно-фосфорных связей между молекулой ФОС и эстеразным центром. Активность фермента восстанавливается, признаки интоксикации ФОС ослабляются или полностью исчезают (рис. 2.19).

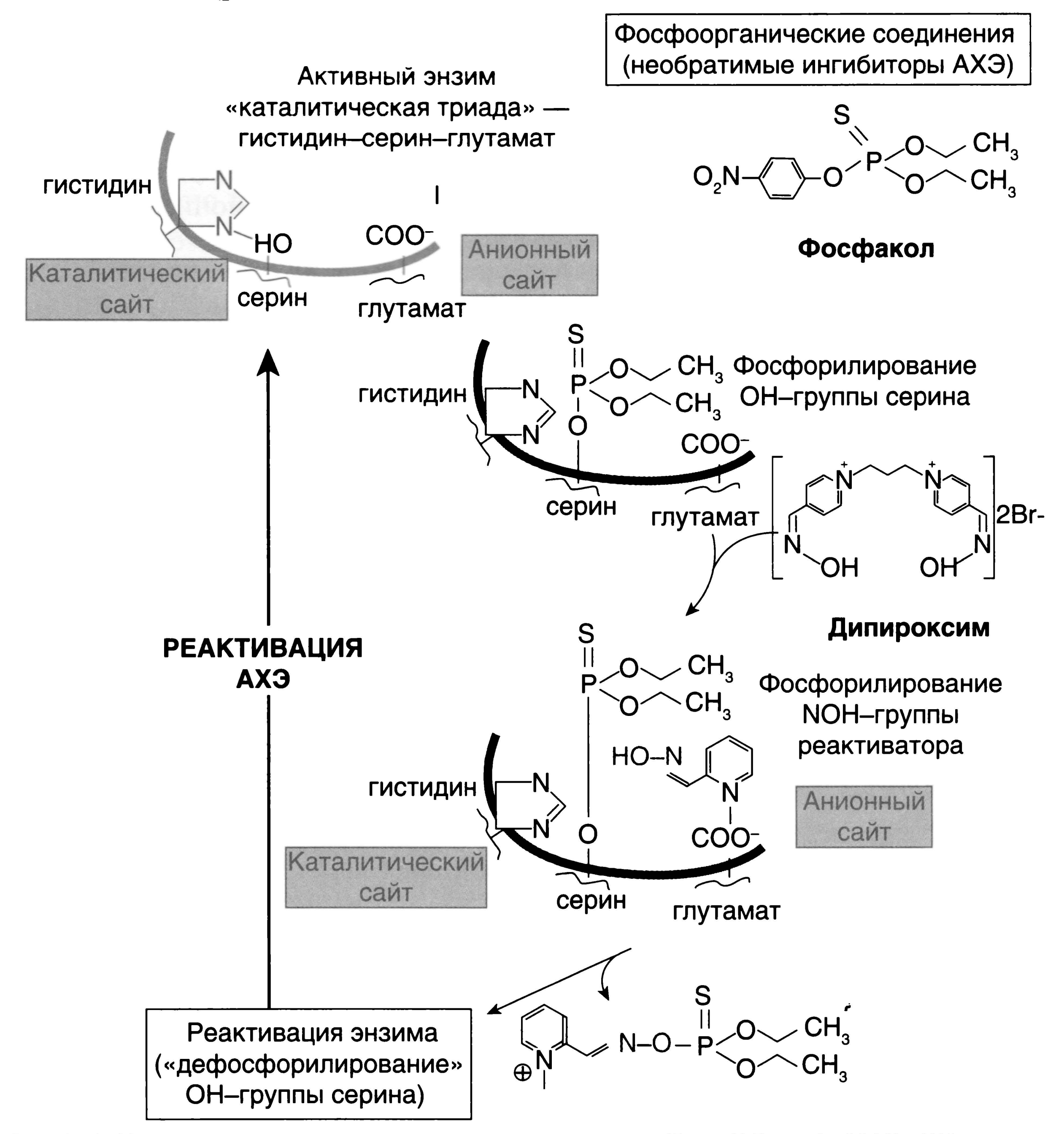


Рис. 2.19. Механизм действия реактиваторов холинэстеразы (Rang H.P. et al., 2012): АХЭ - ацетилхолинэстераза

Тримедоксима бромид (дипироксим®)

Рис. 2.20. 1,1'-Триметилен-бис-(4-оксиминометил-пиридиний бромид)моногидрат

- Симметричное бисчетвертичное аммониевое соединение, содержит в своей структуре две оксимные группы вида >C=N-OH. Азот оксимной группировки является сильным нуклеофильным агентом, превосходящим нуклеофильность фосфора. Именно поэтому оксимная часть тримедоксима устанавливает с фосфорным центром ФОС ковалентную связь и дефосфорилирует активный центр фермента. Является ионизированным соединением. Не проникает через ГЭБ, плаценту, выделяется с грудным молоком.
- T½ — 15–20 дней. Выводится почками (при внутривенном введении с желчью — 2%), а также гемодиализом. Назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Диэтиксим♠

Рис. 2.21. 4-Бром-N-гидроксибензолкарбоксимидотионовой кислоты 2-(диэтиламино)этиловый эфир

- Имеет структурное сходство с АХ. Проникает через ГЭБ. Оказывает слабое холинолитическое действие.
- Назначают внутримышечно.

М-холиномиметики

Вещества, оказывающие прямое стимулирующее влияние на М-ХР, расположенные в мембране клеток эффекторных органов и тканей, получающих парасимпатическую иннервацию.

Фармакологические эффекты

- Миоз, снижение ВГД, спазм аккомодации.
- Брадикардия, АВ-блокады.
- Повышение секреции экзокринных желез.
- Повышение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов.

Особенности отдельных препаратов

Пилокарпин (Пилокарпина гидрохлорид*)

- Алкалоид листьев кустарника *Pilocarpus pinnatifolius Jaborandi*, произрастающего в Южной Америке. Соединение метилимидазола и этилфуранкетона. Получают синтетическим путем. Третичный амин, проникает в ЦНС. Неполярный липофильный. Обладает высокой токсичностью, в основном применяют местно в виде глазных лекарственных форм. В конъюнктивальном мешке практически не абсорбируется и выраженного системного действия не оказывает. Снижение ВГД — через 10–30 мин, длительность эффекта составляет 4–6 ч.

Рис. 2.22. (3S-цис)-3-Этилдигидро-4-[(1-метил1Н-имидазол-5-ил)метил]-2(3Н)-фуранон (в виде гидрохлорида или нитрата)

- Частично проникает в плазму крови и инактивируется путем гидролиза в сыворотке крови и печени. T½ из сред глаза — 1,5–2,5 ч, из плазмы — 30 мин. Назначают местно (глазные капли, пленки, мазь).

Показания: глаукома.

Побочные эффекты: боль в области глаза, снижение зрения, слезотечение, ринорея, поверхностный кератит, аллергические реакции.

Противопоказания: ирит, иридоциклит, увеит, отслойка сетчатки (в том числе в анамнезе), детский возраст до 18 лет.

Ацеклидин

Синтетическое третичное основание, проникает через ГЭБ. Легко всасывается при разных путях введения, в том числе при закапывании в конъюнктивальный мешок. По сравнению с пилокарпином обладает меньшей токсичностью (применяют для резорбтивного действия), более выраженным активирующим влиянием на тонус гладких мышц ЖКТ, моче- и желчевыводящих путей и сильным миотическим действием. Назначают подкожно, местно (глазные капли).

Рис. 2.23. 3-Ацетоксихинуклидин (в виде салицилата или гидрохлорида)

Показания: устранение послеоперационной атонии ЖКТ и мочевого пузыря; глаукома.

Побочные эффекты: слюнотечение, диарея, спазм гладкой мускулатуры, раздражение конъюнктивы.

Противопоказания: бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца (ИБС), кровотечения из ЖКТ, эпилепсия, гиперкинезы, воспалительные процессы в брюшной полости, беременность.

Отравление мускарином

Мускариновый синдром: гиперсаливация, бронхорея, повышенное потоотделение, брадикардия, АВ-блокада, артериальная гипотензия, бронхоспазм, сужение зрачков, нарушение зрения, усиление перистальтики кишечника, диарея, тошнота, рвота, боли в животе.

Меры помощи.

- Зондовое промывание желудка водой комнатной температуры.
- Энтеросорбенты (активированный уголь и др.).
- Солевые слабительные — магния сульфат.
- Антидотная терапия: атропин (Атропина сульфат♣) — М-ХБ, конкурентный антагонист мускарина (блокирует М-ХР, препятствуя действию накопившегося в нервных синапсах АХ). Вводят внутривенно, при необходимости вводится повторно внутримышечно или внутривенно.
- Ингаляция кислорода.
- Симптоматическая терапия.

Н-холиномиметики

Вещества, оказывающие прямое стимулирующее влияние на Н-ХР. Влияют преимущественно на Н-ХР нейронального типа ($Н_н$).

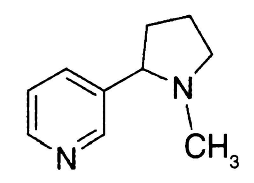


Рис. 2.24. (S)-3-(1-Метил-2-пирролидинил) пиридин

Никотин не является лекарственным препаратом. Используют в экспериментальной фармакологии.

- Алкалоид листьев табака (*Nicotiana tabacum* и *Nicotiana rustica*). Влияет как на периферические, так и на центральные Н-ХР. Особенно чувствительны к нему Н-ХР вегетативных ганглиев. Хорошо всасывается со слизистых оболочек. Легко проникает через ГЭБ. Выделяется с грудным молоком.
- Основной метаболизм в печени. Основные метаболиты — котинин и транс-3-гидроксикотинин. T½ — 2–3 ч. Продукты метаболизма и небольшое количество алкалоида в неизмененном виде выводятся с мочой.

Действует двухфазно: в малых дозах стимулирует, в больших — угнетает Н-ХР (табл. 2.3).

Таблица 2.3. Периферическое действие никотина на организм

Локализация	Малые дозы	Большие дозы
Хеморецепторы синокаротидной зоны	Стимулирует (рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров)	Угнетает
Хромаффинные клетки надпочечников	Возбуждает (увеличивает выделение адреналина)	Угнетает
Нервно-мышечный синапс	Облегчает передачу нервного импульса	Угнетает передачу нервного импульса
Сердечно-сосудистая система	Повышение АД и тахикардия за счет увеличения выделения адреналина хромаффинными клетками, стимуляции сосудодвигательного центра. Возможно развитие брадикардии в начале действия за счет стимуляции Н-ХР парасимптических ганглиев. В больших дозах: снижение АД, аритмогенное действие.	

Окончание табл. 2.3

Локализация	Малые дозы	Большие дозы
ЖКТ	Повышает моторику кишечника	Снижает моторику кишечника
Слюнные и бронхиальные железы	Повышает секреторную функцию	Угнетает секреторную функцию

Центральное действие.

- Повышает выделение дофамина, серотонина, АХ, норадреналина, β-эндорфинов.
- Снижает уровень фолликулостимулирующего гормона, пролактина.
- Повышает секрецию антидиуретического гормона, адренокортикотропного гормона.

Медицинские и социальные аспекты табакокурения

Табакокурение широко распространено во всех странах мира и является одним их главных факторов риска развития социально значимых заболеваний. Убедительно доказана связь между употреблением никотина и хроническими заболеваниями, приводящими к преждевременной смерти. При курении одной сигареты в организм курильщика попадает около 3 мг никотина (смертельная доза — 60 мг). К никотину развивается очень быстро психическая зависимость, быстрее, чем к героину. Влечение к употреблению табака (никотинозависимость) связано с возбуждающим действием никотина на Н-ХР ЦНС.

Длительное курение приводит к развитию:

- ХОБЛ, пневмонии, эмфиземы;
- гастрита, язвенной болезни желудка и ДПК;
- ИБС, АГ, заболеваний периферических сосудов, аневризмы аорты;
- онкологических заболеваний ротовой полости, горла, голосовых связок, легких, поджелудочной железы, почек и мочевого пузыря, толстой кишки;
- остеопороза;
- катаракты;
- лейкемии.

Еще больший вред при курении приносят вещества, которые содержатся в табачном дыме и обладают раздражающими и канцерогенными свойствами (бензол, формальдегид, ацетальдегид, 1,3-бутадиен, ароматические амины, полиароматические углеводороды).

При прекращении курения курильщики испытывают тягостные ощущения. Именно поэтому многие из них, осознавая вред курения, тем не менее не могут избавиться от вредной привычки.

Препараты для облегчения отвыкания от курения

Цитизин, лобелин и близкий к ним по действию алкалоид ежовника безлистного (*Anabasis aphylla*) анабазин применяются в качестве средств, облегчающих отказ от курения. По фармакологическим свойствам близки к никотину.

Уменьшают влечение к никотину и облегчают тягостные ощущения, связанные с прекращением курения.

Формы выпуска:

- таблетки: цитизин (Табекс♣), лобелин (лобесил♣), анабазин;
- жевательные резинки: анабазин;
- пленки: цитизин, анабазин — сублингвально, трансбуккально;
- пластырь (ТТС): цитизин.

Механизм действия обусловлен активацией центральных Н-ХР.

Эффекты.

- Изменение ощущения от курения.
- Уменьшение влечения к курению.
- Облегчение проявления абстинентного синдрома.

Острое отравление никотином.

Клиническая картина: гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, брадикардия сменяется тахикардией, повышение АД, тахипноэ переходит в брадипноэ, зрачки сначала сужены, затем расширены.

Меры помощи.

- Искусственная вентиляция легких, так как смерть наступает от паралича центра дыхания.
- Специфической антидотной терапии нет.
- Симптоматическая терапия.

Особенности отдельных препаратов

Лобелин

Рис. 2.25. 1-1-Метил-2-бензоилметил-6-(2-окси-2-фенилэтил)пиперидина гидрохлорид

Алкалоид растения *Lobelia inflata*, третичный амин.

Цитизин

Рис. 2.26. (1R)-1,2,3,4,5,6-Гексагидро-1,5-метано-8H-пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он

Алкалоид ракитника (Cytisus laburnum) и термопсиса ланцетовидного (Thermopsis lanceolata), вторичный амин.

Лобелин и цитизин проникают в ЦНС. Действуют кратковременно, в течение 2–5 мин. Вводят внутривенно при угнетении дыхательного центра у пациентов с сохраненной рефлекторной возбудимостью. Именно поэтому их не применяют при отравлении веществами, которые снижают возбудимость дыхательного центра (снотворные средства, наркотические анальгетики). При введении внутримышечно или подкожно требуются в 10–20 раз более высокие дозы, чем при внутривенном введении.

Лобелин, активируя центр блуждающего нерва в продолговатом мозге, вызывает брадикардию и артериальную гипотензию. Во второй фазе действия АД повышается вследствие стимуляции симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Цитизин обладает только прессорным влиянием.

Побочные эффекты: слабость, раздражительность, головокружение, тошнота, рвота, боль в эпигастрии.

Противопоказания: обострение язвенной болезни желудка и ДПК, декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний.

ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Средства, предотвращающие или прекращающие взаимодействие АХ с ХР.

Группы препаратов.

I. М-холиноблокаторы.
1. Неселективные
2. Селективные ($М_1$-ХБ).
3. Относительно селективные (преимущественно $М_3$-ХР бронхов).

II. Н-холиноблокаторы.
1. Ганглиоблокаторы ($Н_н$-ХБ).
2. Миорелаксанты ($Н_м$-ХБ).
   А. Антидеполяризующие:
   - короткого действия (10 мин);
   - средней продолжительности действия (20–30 мин);
   - длительного действия (более 30 мин).

   Б. Деполяризующие:
   - короткого действия (5–10 мин)

III. М-, Н-холиноблокаторы.

М-холиноблокаторы

Классификация.

1. Неселективные.

А. Третичные: атропин (Атропина сульфат♠), скополамин, платифиллин (Платифиллина гидротартрат♠), гоматропина гидробромид, тропикамид (Мидриацил♠).

Б. Четвертичные: метоциния йодид (Метацин♠).

2. Селективные.

А. Третичные: пирензепин (Гастроцепин♠, гастрил♠).

3. Относительно селективные (преимущественно M_3-ХР бронхов).

А. Четвертичные: ипратропия бромид (Атровент♠), тиотропия бромид (Спирива♠).

Типичным представителем группы является атропин. В связи с этим М-ХБ называют атропиноподобными средствами.

Механизм действия. Блокируя М-ХР, препараты препятствуют взаимодействию их с АХ и устраняют эффекты возбуждения парасимпатической нервной системы.

Фармакологические эффекты.

- Мидриаз, повышение ВГД, паралич аккомодации.
- Увеличение ЧСС, облегчение АВ-проводимости.
- Снижение тонуса гладких мышц бронхов, мочевого пузыря, тонуса и моторики ЖКТ.
- Уменьшение секреции экзокринных желез: слезных, слюнных, носоглоточных, бронхиальных, пищеварительных.

Показания.

- Почечная и печеночная колики, пилороспазм.
- Язвенная болезнь желудка и ДПК, гиперацидный гастрит, эрозивный эзофагит, рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера–Эллисона — для селективных M_1-ХБ.
- Профилактика и лечение бронхиальной астмы, ХОБЛ — для относительно селективных M_3-ХБ.
- Брадикардия, АВ-блокада.
- Премедикация.
- Передозировка М-ХМ и антихолинэстеразными ЛС.
- Диагностические процедуры в офтальмологии (осмотр глазного дна, подбор линз), воспалительные заболевания глаз (ириты, иридоциклиты и др.).
- Вестибулярные расстройства (профилактика тошноты и рвоты при морской и воздушной болезни, синдром Меньера) — скополамина гидробромид℘.

Побочные эффекты.

- Тахиаритмии (синусовая тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).
- Мидриаз (фотофобия), повышение ВГД, нарушение зрения (паралич аккомодации).
- Сухость кожи и слизистых оболочек, дизартрия, дисфагия, ксеростомия.
- Обстипация, задержка мочеиспускания.

Противопоказания: тахиаритмии, глаукома, печеночная и/или почечная недостаточность, атония кишечника, паралитический илеус, атония мочевого пузыря, гиперплазия предстательной железы.

Особенности отдельных препаратов

Атропин (Атропина сульфат*)

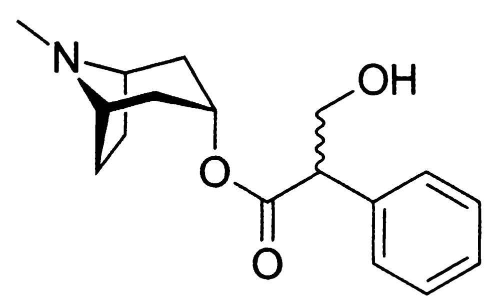


Рис. 2.27. (8-метил-8-азабицикло[3.2.1] окто-3-иловый эфир эндо-α-(гидроксиметил) бензолуксусной кислоты (и в виде сульфата)

- Алкалоид, содержится в растениях семейства пасленовых: ягодах и корнях красавки (*Atropa belladonna*), семенах дурмана (*Datura stramonium*), листьях и корнях белены (род *Hyoscyamus*). Неселективный, третичный, проникает через ГЭБ. Длительность действия — 4–6 ч. При местном применении мидриаз сохраняется 7 дней и более, паралич аккомодации — 3–4 дня. Биодоступность — 25%.
- Метаболизируется в печени путем ферментативного гидролиза до тропина и тропоновой кислоты. $T^{1/2}$ — 2 ч, выводится почками: около 60% — в неизмененном виде, оставшаяся часть — в виде продуктов гидролиза и конъюгации. Назначают местно (глазные капли, мазь, пленки), подкожно, внутривенно, внутримышечно.

Фармакологические эффекты

Местное действие.

- Расширение зрачка (мидриаз) — устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на круговую мышцу радужки, которая расслабляется, радиальная мышца радужки сокращается.
- Повышение ВГД — при расширении зрачка закрывает угол передней камеры глаза, затрудняется отток внутриглазной жидкости.
- Паралич аккомодации (искусственная дальнозоркость или циклоплегия) — устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на цилиарную (ресничную) мышцу, мышца расслабляется, происходит натяжение цинновых связок и уменьшается кривизна хрусталика — глаз устанавливается на дальнюю точку видения.

Резорбтивное действие.

- Увеличение ЧСС, улучшение АВ-проводимости.
- Снижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, желудка, кишечника, желчевыводящих протоков, мочевого пузыря.
- Уменьшение секреции слезных, слюнных, носоглоточных, бронхиальных, пищеварительных желез.
- Уменьшение выделения гистамина энтерохромаффинными клетками желудка и устранение его стимулирующего влияния на париетальные клетки, продуцирующие HCl, секреция хлористоводородной кислоты снижается.

Острое отравление атропином

Симптомы.

Первая фаза — фаза возбуждения:

- возбуждение ЦНС: дезориентация, галлюцинации, бред;
- мидриаз, фотофобия, паралич аккомодации, диплопия;

- выраженная тахикардия (ЧСС достигает 160–190 в минуту, желудочковые экстрасистолы, умеренная АГ;
- ксеростомия, дисфагия, дизартрия, задержка мочеиспускания и дефекации;
- гипертермия из-за нарушения потоотделения и уменьшения теплоотдачи. Компенсаторно усиливается микроциркуляция в коже (гиперемия лица, шеи, груди).

Вторая фаза — фаза угнетения: потеря сознания (кома) и сосудистый коллапс. Смерть наступает от паралича дыхательного центра и сердечно-сосудистой недостаточности (летальная доза для взрослых — 100 мг).

Меры помощи.

- Промывание желудка раствором калия перманганата (0,1%), активированный уголь, солевое слабительное.
- Антидот — прозерин, вводят подкожно, при необходимости — повторно (способствует накоплению АХ).
- Форсированный диурез, гемосорбция.
- Симптоматическая терапия.

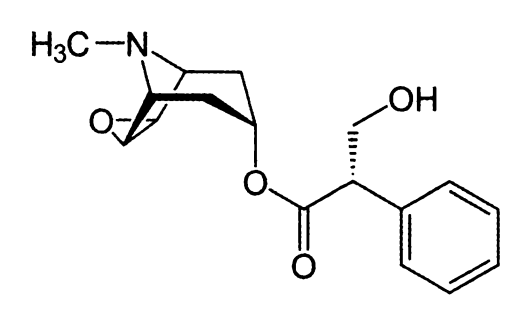


Рис. 2.28. (1*R*,2*R*,4*S*,7*S*,9*S*)-9-метил-3-окса-9-аза-трицикло[3.3.1.0^{2,4}]нон-7-ил-(–)-(*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропионат

Скополамин

- Алкалоид, содержащийся в красавке, белене, дурмане, скополии. По химической структуре близок к атропину (сложный эфир скопина и троповой кислоты). Третичный амин, проникает через ГЭБ. Оказывает угнетающее действие на ЦНС, особенно на базальные ганглии и ядра вестибулярного нерва, что приводит к развитию седативного, противорвотного действия и устраняет холинергическое влияние на экстрапирамидную систему. Наблюдается более выраженное действие на глаз и секрецию экзокринных желез, чем у атропина.
- Метаболизируется в печени, T½ — 1,0–1,2 ч, выводится почками (4–5% — в неизмененном виде). Назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно, местно (глазные капли) 1–2 раза в сутки, ТТС — апплицируют на 72 ч.

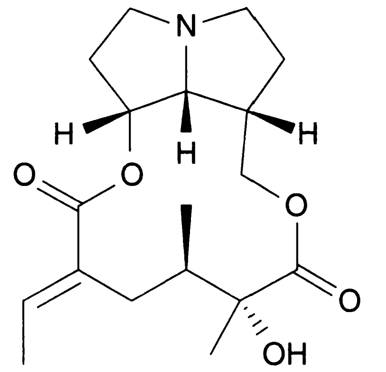


Рис. 2.29. 3-Этилиден-6-гидрокси-5,6-диметилпергидро-1,8-диокса-циклододека [2,3,4-gh] пирролизин-2,7-дион (в виде гидротартрата)

Платифиллин (Платифиллина гидротартрат*)

- Алкалоид растения крестовника широколистого (*Senecio platiphyllus*). Третичный амин (проникает через ГЭБ). По М-холиноблокирующей активности уступает атропину. Обладает прямым миотропным спазмолитическим действием — папавериноподобным. Снижает тонус гладких мышц внутренних органов и кровеносных сосудов (умеренно снижает

АД). Слабее атропина угнетает секрецию желез внутренней секреции, меньше и короче оказывает влияние на аккомодацию.

- Метаболизм — в печени. Подвергается гидролизу с образованием платинецина и платинециновой кислоты. Выводится почками и с желчью. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, подкожно 1–2 раза в сутки, ректально, местно (глазные капли).

Гоматропина гидробромид

Полусинтетический третичный амин, тропинового эфира миндальной кислоты гидробромид. Меньше активность и продолжительность действия на глаз, чем у атропина. Мидриаз наступает быстро и проходит через 10–20 ч. Применяют в офтальмологической практике при исследовании глазного дна и профилактике образования синехий при увеитах и иритах и т.д. Назначают местно (глазные капли).

Рис. 2.30. α-Гидроксибензолуксусной кислоты эндо-(±)-8-метил-8-азабицикло [3.2.1]окто-3-ило-вый эфир гидробромид

Тропикамид (Мидриацил*)

Третичный амин. Мидриаз развивается через 5–10 мин и достигает максимума к 20–45-й минуте. Максимальное расширение зрачка сохраняется 1 ч. Через 6 ч происходит возвращение зрачка к первоначальному размеру. Обладает меньшим влиянием на ВГД в сравнении с атропином. Применяют в офтальмологии с диагностической целью, как компонент комплексной терапии воспалительных заболеваний глаз и в послеоперационном периоде для профилактики развития синехий. Назначают местно (глазные капли).

Рис. 2.31. N-этил-3-гидрокси-2-фенил-N-(пиридин-4-ил-метил) пропанамид

Метоциния йодид (Метацин*)

Синтетическое четвертичное аммониевое соединение. Не проникает через ГЭБ. На периферические ХР влияет сильнее, чем атропин. Более выраженный бронхолитический эффект, сильнее подавляет секрецию слюнных и бронхиальных желез, чем атропин. По сравнению с атропином обладает слабым действием на глаз, в меньшей степени вызывает расширение зрачка, паралич аккомодации

Рис. 2.32. (2-Гидроксиэтил)триметиламмония йодид бензилат

и повышение ВГД (в процессе операции можно следить за диаметром зрачка). Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Ипратропия бромид (Атровент♠)

Рис. 2.33. (эндо,син)-(±)-3-(3-Гидрокси-1-оксо-2-фенилпропокси)-8-метил-8-(1-метилэтил)-8-азониабицикло[3.2.1]-октана бромид

▸ Четвертичное аммониевое соединение (не проникает через ГЭБ). Относительно селективный: блокирует преимущественно M_3-ХР бронхов. Гидрофильное вещество, плохо всасывается со слизистых оболочек, в том числе дыхательных путей (10–30%), поэтому практически не дает системных побочных эффектов. Оказывает выраженное бронхорасширяющее действие. Эффект развивается через 15–30 мин, достигает максимума через 1–2 ч, сохраняется до 6–8 ч. Расширяет преимущественно крупные и средние бронхи. Уменьшает секрецию бронхиальных желез, не снижает мукоцилиарный клиренс.

▸ Часть препарата, поступившая в системный кровоток, подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Выведение — в виде метаболитов с желчью и почками. Т½ — 2 ч. Назначают 3–4 раза в сутки ингаляционно в виде аэрозоля, раствора для ингаляций через небулайзер.

Тиотропия бромид (Спирива♠)

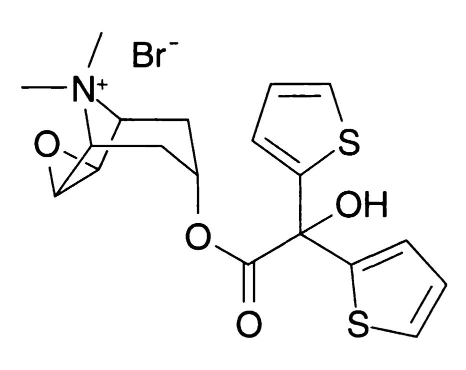


Рис. 2.34. (1α,2β,4β,7β)-7-[(Гидроксиди-2-тиэнилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.02,4]нонан

▸ Четвертичное производное скопина, полярное гидрофильное соединение, плохо проникает через мембраны клеток. Не проникает через ГЭБ. Блокирует преимущественно M_3-ХР бронхов. Эффект сохраняется около 24 ч. Не снижает мукоцилиарный клиренс. Уменьшает ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц (уменьшение эозинофильного и нейтрофильного воспаления).

▸ Метаболизм — в печени при участии цитохрома Р450, Т½ — 27–45 ч, выводится почками. Назначают 1 раз в сутки в виде раствора и капсул для ингаляций.

Пирензепин (Гастроцепин*)

- Избирательно блокирует М-ХР энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка, угнетает базальную и стимулированную секрецию железами желудка HCl и пепсиногена. Биодоступность — 20–30%, при одновременном приеме с пищей — 10–20%.
- T½ — 10–12 ч, выводится в основном с желчью, в небольших количествах — почками в неизмененном виде. Назначают внутрь 2 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно (каждые 8–12 ч).

Рис. 2.35. 5,11-Дигидро-11-[(4-метил-1-пиперазинил)ацетил]-6H-пиридо[2,3-b][1,4]бензодиазепин-6-он (в виде дигидрохлорида)

Н-холиноблокаторы

Ганглиоблокаторы

Средства, блокирующие симпатические и парасимпатические ганглии.
Классификация.

- Бисчетвертичные.
  - Азаметония бромид (Пентамин*).
  - Трепирия йодид (гигроний℘).

Особенности отдельных препаратов

Азаметония бромид (Пентамин*)

Рис. 2.36. 3-Метил-1,5-бис-(N, N-диметил-N-этил-аммоний)-3-азапентана дибромид

- Бисчетвертичное аммониевое, гидрофильное, полярное соединение. Не проникает через ГЭБ. Плохо всасывается из ЖКТ. Обладает высокой активностью, но продолжительность действия невелика (2–4 ч при внутривенном введении). Оказывает гипотензивное действие. Назначают внутримышечно, внутривенно.

Трепирия йодид (гигроний®)

Рис. 2.37. Диметиламиноэтилового эфира N-метил-, -пирролидинкарбоновой кислоты дийодметилат

Бисчетвертичное аммониевое соединение, гидрофильное, полярное. Не проникает через ГЭБ. Гипотензивный эффект развивается через 2–3 мин после внутривенного введения, продолжается 10–20 мин. Назначают внутривенно.

Механизм действия.

Препараты блокируют $Н_н$-ХР нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев:

- уменьшают стимулирующее влияние симпатической системы на тонус сосудов и сердце: расширяются артерии и вены, снижается преднагрузка и ударный объем, в результате снижается артериальное и венозное давление;
- уменьшают стимулирующее влияние парасимпатической системы: паралич аккомодации, тахикардия, понижение тонуса гладких мышц бронхов, ЖКТ и мочевого пузыря, угнетение секреции экзокринных желез.

Блокируют Н-ХР хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников. Уменьшают выделение адреналина и норадреналина, что также приводит к снижению артериального и венозного давления.

Показания: управляемая гипотензия при операциях на сосудах и органах с богатым кровоснабжением; купирование гипертонического криза; отек легких; отек мозга.

Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия (для профилактики данного эффекта необходимо находиться в горизонтальном положении не менее 1,5–2,0 ч после введения препарата), тахикардия, атропиноподобные эффекты.

Противопоказания: острая стадия инфаркта миокарда, тахикардия, артериальная гипотензия, гиперплазия предстательной железы, почечная и печеночная недостаточность, закрытоугольная глаукома.

Миорелаксанты

ЛС, снижающие тонус скелетной мускулатуры.

В 1617 г. английский путешественник и писатель У. Райли выяснил, что туземцы во время охоты на животных применяют вещество, называемое «кураре» («жидкость, которая быстро убивает птиц»). В клинической практике кураре впервые применил Уэст в 1932 г. у больных столбняком. В 1935 г. Г. Кинг выделил из кураре его основной естественный алкалоид — тубокурарин, полученный из растений вида *Strychnos* и *Chondodendron*, произрастающих в Южной Америке.

Под действием курареподобных средств расслабляются мышцы в определенной последовательности. Большинство из них в первую очередь блокируют

нервно-мышечные синапсы мышц лица и шеи, затем конечностей и туловища. Более устойчивы к действию веществ дыхательные мышцы. В последнюю очередь парализуются межреберные мышцы и диафрагма, что приводит к остановке дыхания.

Классификация.

1. Периферические (четвертичные, блокируют $Н_м$-ХР).
   - А. Антидеполяризующие.
     - – Короткого действия (10–20 мин).
       - • Бензилизохинолины.
         - ◊ Мивакурия хлорид (Мивакрон♠).
     - – Средней продолжительности действия (20–30 мин).
       - • Бензилизохинолины.
         - ◊ Атракурия безилат (Тракриум♠).
       - • Аминостероиды.
         - ◊ Векурония бромид (норкурон℘).
         - ◊ Рокурония бромид (Эсмерон♠).
     - – Длительного действия (более 30 мин).
       - • Аминостероиды.
         - ◊ Пипекурония бромид (Ардуан♠).
         - ◊ Панкурония бромид (павулон℘).
   - Б. Деполяризующие.
     - – Короткого действия (5–10 мин).
       - • Суксаметония йодид (Дитилин-Дарница♠).
2. Центральные (третичные).
   - • Толперизон (Мидокалм♠).

Препараты периферического действия

Антидеполяризующие

Механизм действия. Блокируют $Н_м$-ХР концевой пластинки скелетной мускулатуры, препятствуя их взаимодействию с АХ, в результате чего АХ не вызывает деполяризацию мембраны мышечных волокон — мышцы не сокращаются, возникает нервно-мышечный блок. Препараты вводят внутривенно.

Показания: расслабление скелетных мышц при хирургических операциях, эндоскопических исследованиях; для облегчения эндотрахеальной интубации; судороги при столбняке и отравлении стрихнином.

Побочные эффекты: мышечная слабость, ослабление дыхания; бензилизохинолины высвобождают гистамин, что вызывает гипотензию, бронхоспазм, покраснение кожи и другие анафилактические реакции; аминостероиды обладают умеренным М-холиноблокирующим действием и поэтому вызывают тахикардию.

Противопоказания: миастения, миопатия, миотония, наследственные пароксизмальные миоплегии.

Мивакурия хлорид (Мивакрон*)

Рис. 2.38. 2,2' -[(l,8-Диоксо-4-октен-l,8-диил)бис(окси-3, 1-пропандиил)] бис[(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил-1-[(3,4,5-триметоксифенил)метил]]-изохилолиния дихлорид

- Бисчетвертичное производное бензилизохинолина, действует кратковременно. Вызывает высвобождение из тканей гистамина. Эффект развивается в течение 2,0–2,5 мин после внутривенного введения 0,15–0,25 мг/кг. Длительность эффекта при дозе 0,15 мг/кг составляет 16 мин, при дозе 0,20–0,25 мг/кг — 20–23 мин у взрослых пациентов. Время восстановления нервно-мышечной проводимости в 2 раза меньше, чем у любого миорелаксанта средней продолжительности действия, не зависит от дозы или продолжительности инфузии.
- В плазме подвергается ферментативному гидролизу при участии псевдохолинэстеразы с образованием четвертичного спирта и четвертичного моноэфира, роль истинной холинэстеразы в метаболизме мивакурия незначительна. Биотрансформация может быть значительно замедлена у пациентов с аномальной или сниженной активностью холинэстеразы, особенно у гомозигот по гену атипичной холинэстеразы. T½ соответственно 2,3, 2,1 и 55 мин для транс-транс-, цис-транс- и цис-цис-стереоизомеров, однако последний имеет только одну десятую от активности двух других изомеров в развитии нервно-мышечного блока и, несмотря на длительный T½, не нарушает свойства смеси. Выводятся почками и с желчью в виде неактивных метаболитов.

Атракурия безилат (Тракриум*)

- Производное бензилизохинолина. Синтетическое бисчетвертичное аммониевое соединение, плохо проникает через ГЭБ, плацентарный барьер. Дает быстрый и легкообратимый миорелаксирующий эффект. Действие развивается в течение 1–2 мин, длительность — 15–35 мин. Восстановление нервно-мышечной передачи на 25% происходит через 35–45 мин и на 95% — через 60–70 мин после проведения сбалансированной анестезии или спустя 40 мин от начала процесса восстановления при ингаляционной анестезии.

Рис. 2.39. 2,2'-[1,5-Пентандиил-бис-[окси(3-оксо-3,1-пропандиил)]]-бис-[1-[(3,4-диметоксифенил) метил]-1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил]изохинолиния дибензолсульфонат

- Биотрансформируется путем эфирного гидролиза при участии неспецифических эстераз плазмы крови и спонтанно, посредством неферментативного пассивного превращения в неактивную форму. Главный метаболит — лауданозин — не обладает миорелаксирующей активностью, но вызывает гипотензию. Выводится в течение 20 мин почками (около 90% — в виде метаболитов) и с желчью (менее 10% — в неизмененном виде).

Векурония бромид (норкурон℘)

Рис. 2.40. 1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-3,17-бис-(Ацетилокси)-2-(1-пиперидинил)андростан-16-ил]-1-метилпиперидиния бромид

- Аминостероид. По структуре близок к пипекурония бромиду, но является моночетвертичным аминостероидным соединением. После внутривенного введения действие препарата развивается через 1,5–2,0 мин и продолжается 20–30 мин. Восстановление нервно-мышечной передачи на 25% происходит через 25–40 мин и на 95% через 45–65 мин после введения при сбалансированной анестезии.
- Метаболизируется в печени с образованием 5-гидроксивекурония. T½ — 4 мин. Выводится на 65% с желчью в виде неактивных метаболитов, 35% — почками в неизмененном виде.

Рокурония бромид (Эсмерон®)

Рис. 2.41 1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-17-(Ацетилокси)-3-гидрокси-2-(4-морфолинил)андростан-16-ил]-1-(2-пропенил)пирролидиния бромид

- Синтетический моночетвертичный аминостероидный аналог векурония. Практически не влияет на высвобождение гистамина. Проникает через плацентарный барьер. Действие развивается через 2 мин, продолжительность эффекта составляет у взрослых 20 мин. Восстановление нервно-мышечной передачи на 25% происходит через 30–40 мин и на 95% через 50 мин после введения при сбалансированной анестезии.
- Метаболизируется в печени с образованием 17-деацетил-рокурония, обладающего слабой миорелаксирующей активностью. Элиминируется с желчью (70%), почками (30%).

Пипекурония бромид (Ардуан®)

Рис. 2.42. 2β,16β-бис(4-Диметил-1-пиперазино)-3α,17β-диацетокси-5α-андростана дибромид

- Синтетическое бисчетвертичное аминостероидное соединение. Не вызывает тахикардию. Проникает через плацентарный барьер. Миорелаксация наступает через 1 мин, пик эффекта наступает через 3,0–4,5 мин и продолжается 35–45 мин. Малая широта миопаралитического действия.
- Метаболизируется в печени в незначительном количестве. T½ составляет 1,5–2,0 ч, выделяется преимущественно почками (80%), остальная часть — с желчью.

Панкурония бромид (павулон)

Рис. 2.43. 1,1'-(3α,17β-Диокси-5α-андростан-2β,16β-илен)бис[1-метилпиперидиния] дибромид диацетат

- Бисчетвертичное аммониевое соединение аминостероидной структуры. Плохо проникает через плаценту. Блокада нервно-мышечной проводимости развивается через 2–3 мин после внутривенного введения, достигает максимума через 3,5–4,0 мин и продолжается 35–45 мин. Малая широта миопаралитического действия. Время восстановления спонтанной мышечной активности от 25 до 50% от контрольного уровня — 24 мин, до 75% — 33 мин.
- Небольшая часть подвергается биотрансформации в печени с образованием метаболитов. В основном выводится почками, 11% выводится с желчью.
- Возможно применение при кесаревом сечении.

Деполяризующие

Суксаметония йодид (Дитилин-Дарница*)

Рис. 2.44. 2,2'-[(1,4-Диоксо-1,4-бутандиил)бис(окси)]бис[N,N,N-триметилэтанаминия йодид

- По химической структуре — удвоенная молекула АХ (диацетилхолин). Проходит через плацентарный барьер. После внутримышечного введения действие развивается через 2–4 мин; после внутривенного введения — через 54–60 с, через 2–3 мин релаксация мышц достигает максимума, продолжительность действия — 5–10 мин. Быстрое наступление эффекта и последующее быстрое восстановление тонуса мышц позволяют создавать контролируемую и управляемую релаксацию мышц. При генетической недостаточности бутирилхолинэстеразы действие ЛС может продолжаться до 2–6 ч.

- После введения проходит биотрансформацию в крови: быстрый гидролиз псевдохолинэстеразой плазмы до сукцинилмонохолина (слабое миорелаксирующее действие), затем до холина и янтарной кислоты. T½ — 90 с (у лиц с нормальной активностью псевдохолинэстеразы). Выводится почками (10% в неизмененном виде). Назначают внутримышечно, внутривенно.

Механизм действия. Взаимодействуя с $Н_м$-ХР, суксаметоний вызывает деполяризацию концевой пластинки. Процесс распространяется на прилежащие мембраны, возникает генерализованное дезорганизованное сокращение миофибрилл (то есть развитию блокады предшествуют мышечные подергивания — результат кратковременного облегчения нервно-мышечной передачи). Мембраны, оставаясь деполяризованными, не реагируют на дополнительные импульсы, поскольку для поддержания мышечного тонуса требуется поступление повторных импульсов, сопряженных с реполяризацией концевой пластинки.

В результате деполяризации ионы K^- выходят из миоцитов и содержание их в экстрацеллюлярной жидкости и плазме крови увеличивается, что может спровоцировать остановку сердца [особенно у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получающих сердечные гликозиды и мочегонные средства, а также при ожогах, травмах, рабдомиолизе, повреждении спинного мозга].

Показания: кратковременные операции (вправление вывихов, репозиция костных отломков, интубация трахеи, эндоскопические процедуры).

Побочные эффекты: послеоперационные мышечные боли за счет микротравм мышц во время их фасцикуляций, угнетение дыхания, гиперкалиемия, гипертензия, брадикардия, гипертермия, повышение внутричерепного и внутриглазного давления.

Противопоказания: гиперкалиемия, глаукома, дефицит холинэстеразы плазмы крови, бронхиальная астма, беременность, миастения, миотония, острая печеночная недостаточность.

Меры помощи при передозировке

При передозировке антидеполяризующими миорелаксантами: антидот — антихолинэстеразные вещества. Угнетая активность ацетилхолинэстеразы, ЛС предотвращают гидролиз АХ, увеличивая концентрацию в синаптической щели. АХ вытесняет миорелаксант из связи с Н-ХР, восстанавливая нервно-мышечную передачу.

Для устранения нервно-мышечного блока, вызываемого аминостероидами (векуронием, рокуронием), может быть использован сугаммадекс (Брайдан♠). Препарат формирует комплекс с аминостероидами, инкапсулируя их внутри своей структуры, препятствуя взаимодействию с Н-ХР скелетных мышц.

При передозировке деполяризующими миорелаксантами: введение внутривенно свежей цитратной крови, содержащей бутирилхолинэстеразу.

Препараты центрального действия

Толперизон (Мидокалм♠)

- Оказывает центральное Н-холиноблокирующее действие. Тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигатель-

ных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов, выделение медиаторов путем торможения поступления ионов Ca^{2+} в синапсы. В стволе мозга уменьшает проведение возбуждения по ретикулоспинальному пути.

- Метаболизм в печени. $T_{1/2}$ — 1,5–2,5 ч. Выводится почками. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Показания: заболевания, сопровождающиеся повышением тонуса поперечно-полосатой мускулатуры вследствие органических заболеваний ЦНС, заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Побочные эффекты: миастения, головная боль, артериальная гипотензия, тошнота, рвота.

Противопоказания: миастения, беременность, период грудного вскармливания.

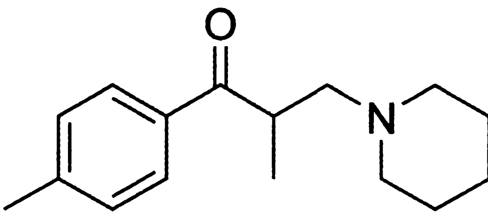


Рис. 2.45. 2-Метил-1-(4-метилфенил)-3-(1-пиперидинил)-1-пропанон (в виде гидрохлорида)

М-, Н-холиноблокаторы

Тригексифенидил (Циклодол♠), бипериден (Акинетон♠), трипериден (норакин℘).

3. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В начале XX в. английский физиолог Дж. Лэнгли предположил существование химических рецепторов, участвующих в эффектах адреналина, никотина и кураре, описал места выхода вегетативных нервов из ЦНС, их анатомические и функциональные особенности, разделил вегетативные нервы на симпатические и парасимпатические. В 1905 г. Т. Эллиот (студент Лэнгли в Кембридже) установил, что гормон надпочечников адреналин дает эффекты, аналогичные раздражению симпатических нервов, предположил роль адреналиноподобного вещества как медиатора симпатической системы (1905). В 1910 г. английский физиолог Г. Дейл установил связь химической структуры с фармакологическим действием АМ. В 1946 г. шведский физиолог и фармаколог У. Эйлер открыл медиаторную роль норадреналина.

Основные анатомо-физиологические особенности симпатической нервной системы

Адренергические нейроны расположены в ЦНС (преимущественно в голубом пятне среднего мозга, мосту, продолговатом мозге) и в симпатических ганглиях (рис. 3.1).

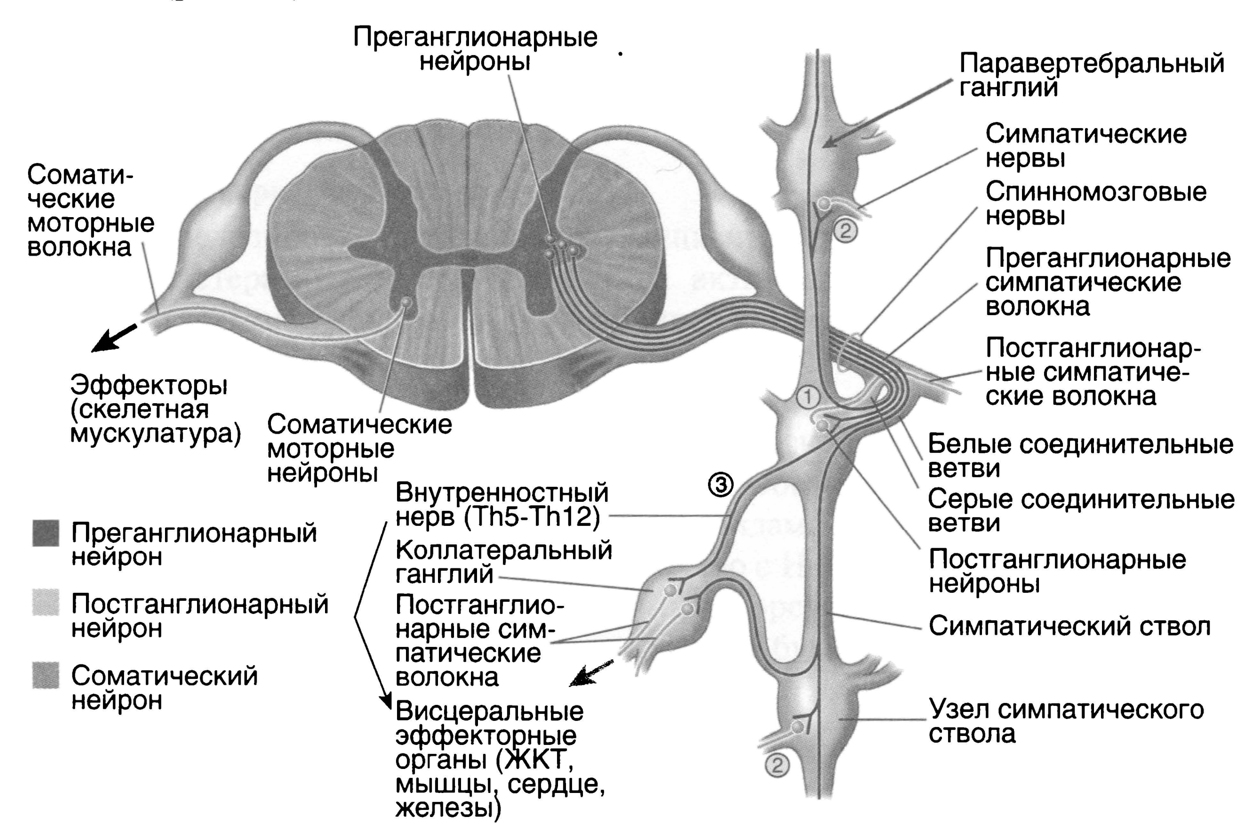


Рис. 3.1. Симпатическая вегетативная нервная система (Kenneth S.S., 2021)

Периферические адренергические синапсы образованы варикозными утолщениями разветвлений постганглионарных симпатических волокон. Основной медиатор периферических адренергических синапсов — норадреналин (рис. 3.2).

OH HO HO HN — Адреналин

OH HO HO NH_2 — Норадреналин

Рис. 3.2. Химическая структура адреналина и норадреналина

Функции адренергического синапса

1. Биосинтез норадреналина:

Норадреналин синтезируется из тирозина. Превращение фенилаланина в тирозин является неспецифическим процессом и происходит в печени. Тирозин с помощью активного транспорта поступает в адренергические окончания. В цитоплазме тирозин превращается в диоксифенилаланин. Эту реакцию катализирует тирозингидроксилаза. Затем диоксифенилаланин превращается в дофамин, транспортируемый в везикулы с помощью активного транспорта, и внутри везикул (синаптических пузырьках) превращается в норадреналин (рис. 3.3, 3.4).

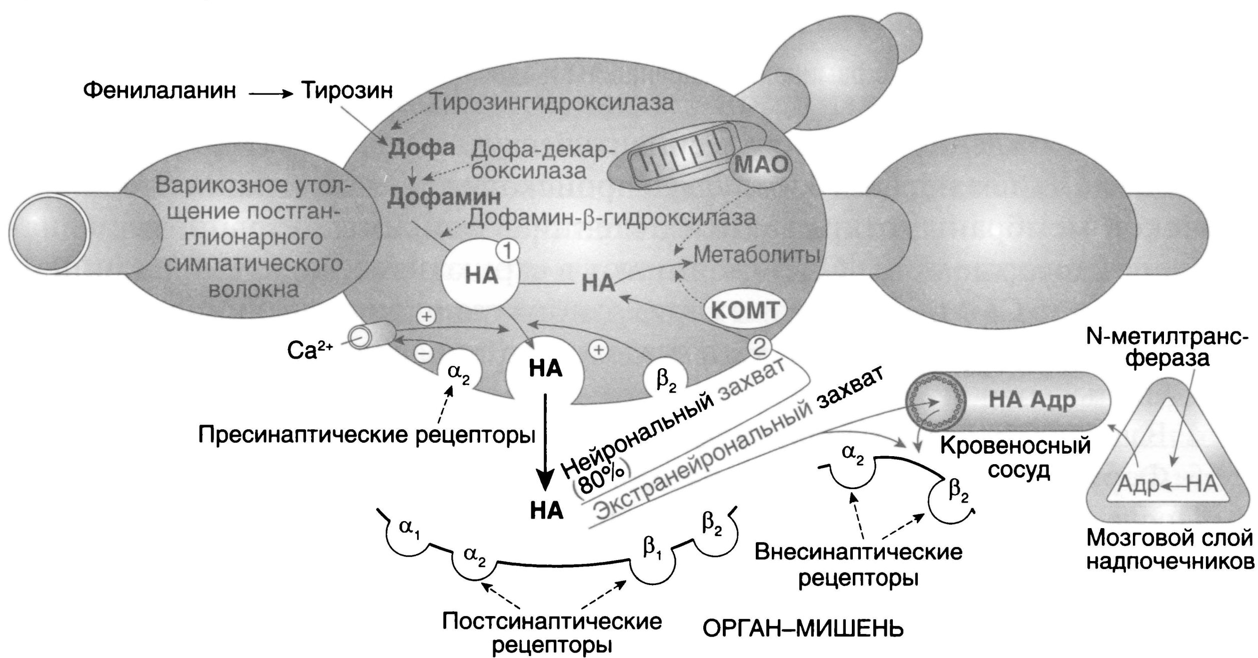


Рис. 3.3. Схема адренергического синапса (Аляутдин Р.Н. и др., 2020)

2. Депонирование норадреналина в везикулах (гранулах).

В везикулах норадреналин депонирован в связи с АТФ и белком хромогранином. В составе гранул обнаружены также ферменты и модулирующие нейропептиды (энкефалины, нейропептид Y).

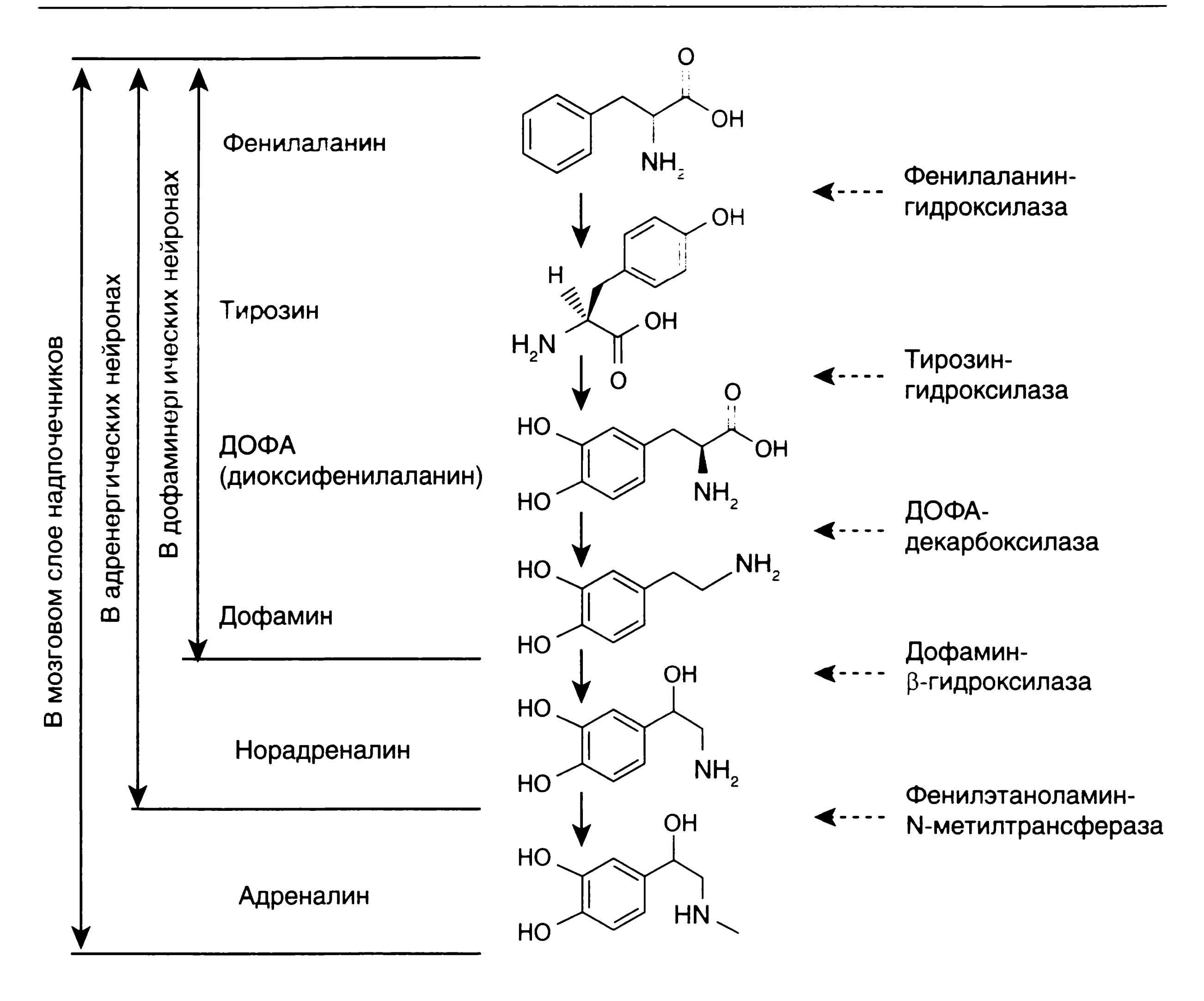


Рис. 3.4. Биосинтез дофамина, норадреналина и адреналина (Харкевич Д.А., 2021)

3. Высвобождение медиатора в синаптическую щель.

Под влиянием нервного импульса происходит деполяризация пресинаптической мембраны, открываются потенциалзависимые кальциевые каналы, через которые ионы Ca^{2+} проникают в варикозные утолщения: концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме варикозного утолщения увеличивается, что приводит к экзоцитозу везикул и выделению норадреналина в синаптическую щель.

4. Взаимодействие норадреналина с АР.

5. Ферментативная инактивация медиатора.

После диссоциации комплексов «норадреналин–АР» медиатор инактивируется при участии ряда механизмов:

- нейрональный захват (захват-1) — 80%, активный транспорт вначале через пресинаптическую мембрану (сопряжен с выходом ионов Na^+), затем через мембрану гранул под влиянием АТФ-зависимой протонной транслоказы (при входе в гранулы одной молекулы норадреналина в цитоплазму выходят два протона);
- экстранейрональный захват (захват-2) — 10% нейроглией, фибробластами, миокардом, эндотелием и гладкими мышцами сосудов;
- инактивация ферментами — 10% норадреналина.

Ферменты инактивации катехоламинов — моноаминоксидаза (МАО) и катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ). МАО, локализованная на внешней мембране митохондрий и в гранулах, осуществляет окислительное дезаминирование катехоламинов с образованием биогенных альдегидов. Затем альдегиды окисляются никотинамидадениндинуклеотидзависимой альдегиддегидрогеназой в кислоты или восстанавливаются альдегидредуктазой в гликоли. Цитоплазматический фермент КОМТ катализирует присоединение метильной группы к гидроксилу в 3-м положении ароматического кольца (только при наличии гидроксила в 4-м положении). Донатором метильных групп служит S-аденозилметионин. Метилированные продукты в 200–2000 раз менее активны, чем норадреналин и адреналин.

Классификация адренорецепторов

АР локализованы на постсинаптической, пресинаптической мембранах и в органах, не получающих адренергическую иннервацию (внесинаптически) (рис. 3.5).

α (α АР) — α_1, α_2:

- α_1-АР — постсинаптические;
- α_2-АР — пресинаптические, постсинаптические и внесинаптические.

β (β АР) — β_1, β_2, β_3:

- β_1-АР — постсинаптические;
- β_2-АР — пресинаптические, постсинаптические и внесинаптические;
- β_3-АР — постсинаптические.

Основные эффекты, вызываемые стимуляцией различных АР, представлены в табл. 3.1.

Эффекты, вызываемые стимуляцией пресинаптических α_2- и β_2-АР (рис. 3.5):

- α_2-АР — снижение выделения норадреналина из варикозных утолщений (принцип отрицательной обратной связи);
- β_2-АР — повышение выделения норадреналина из варикозных утолщений (принцип положительной обратной связи).

Внесинаптические α_2- и β_2-АР отличаются большей чувствительностью к адреналину, чем к норадреналину, то есть более чувствительны к гуморальным факторам регуляции, чем к нейрональным; локализуются в толще гладкомышечной ткани в сосудах, их возбуждение приводит к вазоконстрикции.

Механизмы реализации эффектов стимуляции адренорецепторов

Оценивая взаимодействие веществ с мембранными рецепторами, передающими сигнал от наружной поверхности мембраны к внутренней, необходимо учитывать и те промежуточные звенья, которые связывают рецептор с эффектором. Важнейшими компонентами этой системы являются G-белки, группа ферментов (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза С) и вторичные передатчики (цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат, диацилглицерол, Ca^{2+}).

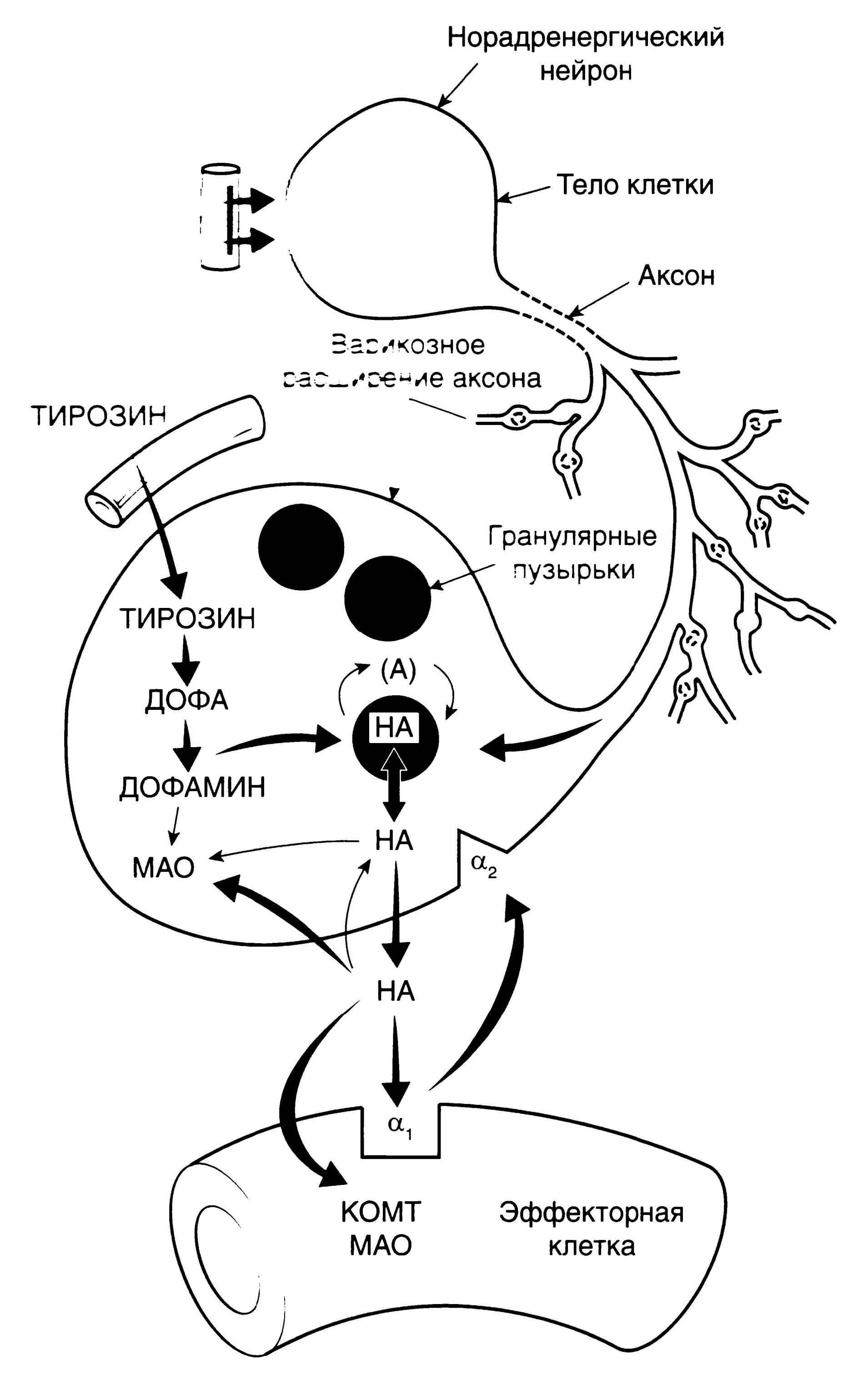


Рис. 3.5. Схема адренергического синапса (на рисунке представлен пример гладкомышечной клетки стенки сосуда) (Tetzlaff J.E., 2010). Стимуляция пресинаптических α_2- рецепторов ранее высвобожденным норадреналином приводит к ингибированию дальнейшего высвобождения норадреналина из симпатического нейрона. Стимуляция постсинаптических α_1-рецепторов приводит к сокращению гладких мышц. ДОФА — дигидроксифенилаланин; А — адреналин; НА — норадреналин; МАО — моноаминоксидаза; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза

Повышение образования вторичных посредников приводит к активации протеинкиназ, которые обеспечивают внутриклеточное фосфорилирование важных регуляторных белков и развитие разнообразных эффектов (рис. 3.6).

Таблица 3.1. Преимущественная локализация адренорецепторов и эффекты, вызываемые их стимуляцией

Преимущественная локализация	Эффекты, вызываемые их стимуляцией
α_1-АР	
Сосуды (кожи, слизистых оболочек, кишечника, почек)	Сужение
Радиальная мышца радужки (дилататор зрачка)	Сокращение (мидриаз)
Сфинктеры ЖКТ и мочевого пузыря	Сокращение
Миометрий	Сокращение
Трабекулы селезенки	Сокращение
Предстательная железа	Сокращение гладких мышц
α_2-АР	
ЦНС (вазомоторный центр, ядра солитарного тракта, ядро блуждающего нерва)	Угнетение (седация, анальгезия, гипотензия, брадикардия)
Тромбоциты	Стимуляция агрегации
Гладкие мышцы стенок ЖКТ	Расслабление
Поджелудочная железа	Снижение секреции инсулина
β_1-АР	
Кардиомиоциты	Повышение силы сердечных сокращений, ЧСС, ударного и минутного объема сердца, потребления кислорода
Юкстагломерулярный аппарат почек	Повышение высвобождения ренина
β_2-АР	
Сосуды (скелетных мышц, органов грудной полости)	Расширение
Бронхи	Снижение тонуса
Миометрий	Снижение тонуса
Гладкие мышцы стенок ЖКТ, мочевыводящих путей (МВП)	Снижение тонуса
Печень	Усиление гликогенолиза, глюконеогенеза
Скелетные мышцы	Повышение сократительной активности
Щитовидная железа	Усиление секреции йодсодержащих гормонов
Юкстагломерулярный аппарат	Повышение высвобождения ренина
β_3-АР	
Жировая ткань	Усиление липолиза и термогенеза жировой ткани

- α_2-, β_1-, β_2-, β_3-АР посредством G-белков функционально взаимосвязаны с ферментом аденилатциклазой, локализованной в мембране эффекторных клеток и обеспечивающей синтез циклического 3',5'-аденозинмонофосфата;
- α_1-АР посредством G-белков функционально взаимосвязаны с фосфолипазой С.

Пути фармакологического воздействия на передачу возбуждения в адренергическом синапсе: синтез норадреналина, депонирование, ферментативная инактивация норадреналина, выделение норадреналина из окончаний, обратный захват норадреналина, непосредственное воздействие на АР.

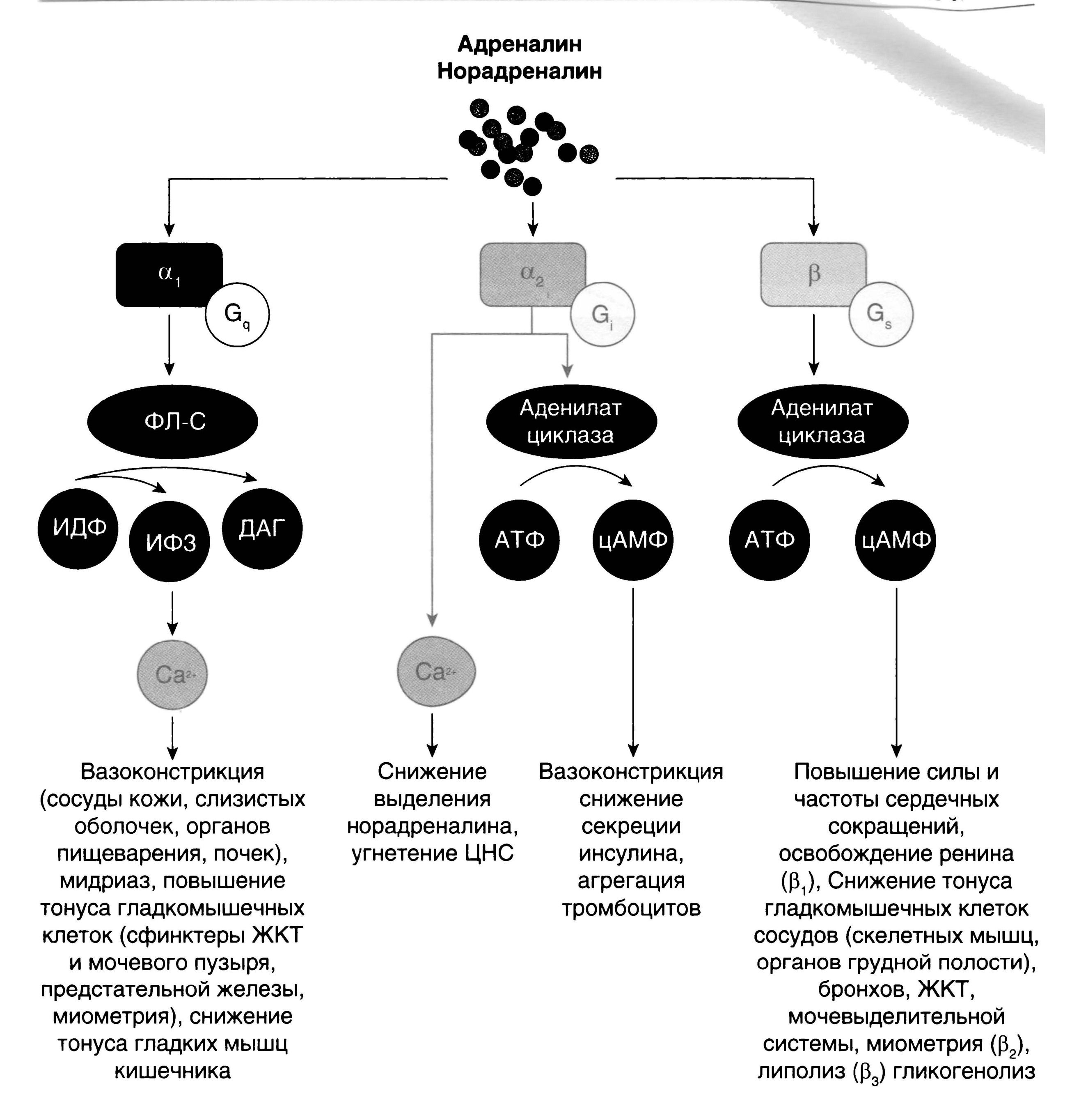


Рис. 3.6. Рецепторный механизм действия катехоламинов (исходное изображение взято с сайта https://en.wikipedia.org/wiki/Adrenergic_receptor)

Группы препаратов, влияющих на адренергический синапс

1. Действующие непосредственно на АР (прямого действия).
   - АМ.
   - АБ.
2. Пресинаптического действия (непрямого действия).
   - Симпатомиметики.
   - Симпатолитики.

АДРЕНОМИМЕТИКИ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Вещества природного и синтетического происхождения, воспроизводящие в организме животных и человека эффекты эндогенных катехоламинов — адреналина, норадреналина за счет влияния на адренореактивные структуры (АР, структурные элементы клетки, участвующие в обмене и транспорте эндогенных катехоламинов, и др.).

Классификация.

I. Прямого действия.

1. α- и β-адреномиметики.
   - Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид-Виал♠) (α_1, α_2 и β_1, β_2).
   - Норэпинефрин (норадреналина гидротартрат℘) (α_1, α_2 и β_1).
2. α_1-адреномиметики.
   - Фенилэфрин (Мезатон♠).
3. α_2-адреномиметики (центральные).
   - Клонидин (Клофелин♠).
   - Гуанфацин (Эстулик♠).
   - Метилдопа (Допегит♠).
4. α_2-адреномиметики (периферические).
   - Ксилометазолин (Галазолин♠).
   - Оксиметазолин (Називин♠).
5. β_1-, β_2-адреномиметики.
   - Изопреналин (изадрин℘).
   - Орципреналин (Астмопент♠).
6. β_1-адреномиметики.
   - Добутамин (Добутрекс♠).
7. β_2-адреномиметики.
   - Фенотерол (Беротек♠, Партусистен♠).
   - Сальбутамол (Вентолин♠, Сальгим♠).
   - Гексопреналин (Гинипрал♠).
   - Салметерол (Серевент♠).
   - Формотерол (Форадил♠).

II. Непрямого действия (симпатомиметики).
   - Эфедрин (Эфедрина гидрохлорид♠).

Особенности отдельных препаратов

Адреномиметики прямого действия

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид-Виал♠)

- Оказывает прямое стимулирующее влияние на α_1-, α_2- и β_1-, β_2-АР. Получают синтетическим путем или выделяют из надпочечников убойного скота, производное фенилалкиламина, по химической структуре соответствует биогенному катехоламину. В малых дозах и концентрациях возбуждает преимущественно

Рис. 3.7. (R)-4-[1-Гидрокси-2-(метиламино)этил]-1,2-бензолдиол (в виде гидрохлорида или тартрата)

β-АР [при скорости введения меньше 0,01 мкг/кг в минуту снижает АД вследствие расширения сосудов скелетной мускулатуры; при скорости введения 0,04–0,10 мкг/кг в минуту увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, ударный и минутный объем, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС)], в больших дозах действует на α- и β-АР (выше 0,2 мкг/кг в минуту суживает сосуды, повышает АД и ОПСС, в дозе выше 0,3 мкг/кг в минуту снижает почечный кровоток, кровоснабжение внутренних органов, тонус и моторику ЖКТ). Плохо проникает через ГЭБ.

- Действует кратковременно (при внутривенном введении — около 5 мин, при подкожном введении — до 30 мин), так как происходит его быстрый нейрональный захват и ферментативное расщепление при участии КОМТ и отчасти МАО (T½ — 1–2 мин). Выводится почками в основном в виде метаболитов: ванилилминдальной кислоты, сульфатов, глюкуронидов, в незначительном количестве — в неизмененном виде. Назначают внутривенно, внутримышечно, подкожно, местно, глазные капли Epifrin (за рубежом), глазные капли «Дипивефрин» (является пролекарством — легко проникает в переднюю камеру глаза, где подвергается ферментативному гидролизу с образованием адреналина).

Основные клинически значимые фармакологические эффекты.

Местные.

- Спазм сосудов кожи и слизистых оболочек.
- Расширение зрачка (сокращается радиальная мышца радужной оболочки).
- Уменьшение ВГД (уменьшается продукция внутриглазной жидкости).

Резорбтивные.

- Кардиостимулирующий: возникает тахикардия, ускоряется проведение ПД, усиливаются сокращения, в связи с этим увеличивается ударный и минутный объем сердца. Систола становится более энергичной и короткой. Повышая кислородный запрос сердца, уменьшает коэффициент полезного действия. К увеличению кислородного запроса приводит интенсивное окисление в миокарде свободных жирных кислот, поступающих в сердце в результате липолиза. Жирные кислоты, так же как и сам адреналин, разобщают окисление и фосфорилирование в митохондриях. Энергия освобождается в виде тепла, без сопутствующего синтеза АТФ. Быстро истощается функциональный и метаболический резерв сердца. Адреналин, повышая автоматизм волокон Пуркинье и миокарда желудочков, облегчает образование гетеротопных очагов возбуждения, что проявляется желудочковыми экстрасистолами и даже фибрилляцией. Аритмогенное действие особенно выражено при ишемии миокарда, АГ, тиреотоксикозе, отравлении сердечными гликозидами, фторотановом наркозе. Адреналин, суживая артерии и вены, повышает преднагрузку (заполнение сердца венозной кровью) и постнагрузку (работа сердца по преодолению периферического сопротивления артерий).

- Повышает среднее АД. При быстрой внутривенной инфузии изменяет АД в четыре фазы:
  - 1-я — повышение АД вследствие увеличения сердечного выброса:
  - 2-я — замедление роста АД на фоне кратковременной рефлекторной брадикардии;
  - 3-я — пик повышения АД в результате усиления спазма сосудов и стимуляции секреции ренина:
  - 4-я — снижение АД. вызванное расширением сосудов скелетных мышц.
- Расширяет сосуды коронарные. скелетных мышц. Улучшение коронарного кровотока обусловлено также ростом давления крови в аорте и реакцией на повышенный кислородный запрос миокарда. Сокращая прекапиллярные сфинктеры. снижает кровоснабжение внутренних органов, переключает биоэнергетику на анаэробное окисление, вызывает гипоксию и метаболический ацидоз.
- Расширяет бронхи (при синдроме бронхиальной обструкции не только расширяет бронхи. но и устраняет отек их слизистой оболочки), расслабляет мочевой пузырь: снижает тонус и тормозит перистальтику желудка и кишечника. вызывает спазм сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря. мочеточников, сокращение трабекул селезенки.
- Вызывает гипергликемию, так как стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез в печени, гликогенолиз в скелетных мышцах, подавляет секрецию инсулина. Усиливает липолиз с ростом в крови содержания свободных жирных кислот.

Показания: остановка сердца, АВ-блокада, купирование бронхоспазма, анафилактический шок, гипогликемическая кома, гипотония, глаукома (открытоугольная форма), в сочетании с местными анестетиками (с бупивакаином, лидокаином, артикаином и др.), ринит (в составе капель и мазей), для остановки местного кровотечения.

Побочные эффекты: тахиаритмии (желудочковые экстрасистолии, фибрилляция), ишемия миокарда; отек легких (в больших дозах), беспокойство, тремор, головная боль; диспепсические расстройства; при местном применении: жжение и покраснение глаз, слезотечение, темная пигментация краев век.

Противопоказания: АГ, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, аневризмы; тиреотоксикоз, сахарный диабет, закрытоугольная форма глаукомы, фторотановый наркоз, беременность.

Норэпинефрин (норадреналина гидротартрат℘)

- α_1-, α_2-, β_1-АМ, производное фенилалкиламина, катехоламин. В отличие от адреналина, влияет преимущественно на α_1-АР сосудов и дает более мощный, но непродолжительный (в течение нескольких минут, T½ — 1–2 мин) прессорный эффект (в 5–10 раз сильнее), что приводит к повышению систолического и диастолического АД, ОПСС. При инфузии отсутствует заключительная гипотензивная фаза. При действии на β_1-АР возрастает ударный объем сердца,

Рис. 3.8. (R)-4-(2-Амино-1-гидроксиэтил)-1,2-бензолдиол (в виде гидрохлорида или тартрата)

минутный объем сердца не изменяется, снижается ЧСС в результате рефлекторных влияний с механорецепторов сосудов в ответ на быстро наступающую гипертензию.

- Метаболизм — в печени, почках и плазме крови при участии МАО и КОМТ до неактивных метаболитов. Выводится почками. Назначают внутривенно капельно.

Показания: острая гипотония.

Побочные эффекты: при введении подкожно и внутримышечно вызывает сильный спазм сосудов до ишемии и некроза ткани, брадикардия, тремор, головная боль, головокружение.

Противопоказания: фторотановый наркоз, сердечная недостаточность, брадикардия, АВ-блокада, резко выраженный атеросклероз, беременность.

Рис. 3.9. (R)-3-Гидрокси-α-[(метиламино)метил] бензолметанол (в виде гидрохлорида)

Фенилэфрин (Мезатон♠)

- α_1-АМ. Синтетический препарат, производное фенилалкиламина, не является катехоламином, поскольку содержит только одну гидроксильную группу в ароматическом ядре. На сосудистую систему влияет аналогично норадреналину, но слабее и продолжительнее. Вызывает рефлекторную брадикардию. После внутривенного введения действие развивается сразу и продолжается до 20 мин. При подкожном и внутримышечном введении действие начинается через 10–15 мин и продолжается в течение 1–2 ч.
- Метаболизм — в печени (без участия КОМТ). T½ — около 3 ч. Выводится почками в виде метаболитов. Назначают внутривенно, внутримышечно, подкожно, местно [назальные капли (в составе комбинированного средства «Виброцил»), глазные капли «Ирифрин»].

Фармакологические эффекты. Сосудосуживающий — повышает АД (в большей степени систолическое), мидриаз (4–6 ч), снижает ВГД; противоотечный (при местном применении).

Показания: острая гипотония (препарат выбора), вазомоторный ринит, конъюнктивит, ирит, иридоциклит, открытоугольная глаукома, расширение зрачка (диагностическая и лечебная цель); комбинация с местными анестетиками (заменитель адреналина).

Побочные эффекты: брадикардия, головная боль, чувство страха, беспокойство, бессонница, тремор, парестезии.

Противопоказания: брадикардия, АГ, декомпенсированная сердечная недостаточность, хронические заболевания сердца, выраженный атеросклероз, тиреотоксикоз, закрытоугольная форма глаукомы.

Клонидин (Клофелин♠)

- Центральный α_2-АМ, производное имидазолина. Дополнительно стимулирует I_1-рецепторы (имидазолиновые). Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко.

- Метаболизм — в печени. T½ — 12–16 ч. Выводится почками — 40–60% (50% — в неизмененном виде), оставшаяся часть — с желчью. Назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно, сублингвально, местно в виде глазных капель (в составе комбинированного средства «Проксофелин»; за рубежом Isoglaucon).

Рис. 3.10. 2,6-Дихлор-N-2-имидазолидинилиденбензамин (в виде гидрохлорида)

Фармакологические эффекты. Ведущий — гипотензивный (после приема внутрь начало действия — через 30–60 мин, максимальный эффект — через 2–4 ч, длительность действия — 6–12 ч); другие: седативный, анксиолитический, анальгезирующий, потенцирующий, устраняет абстиненцию, снижает ВГД.

Механизм гипотензивного действия. При возбуждении постсинаптических α_2-АР (нейронов ядер солитарного тракта продолговатого мозга) и стимуляции I_1-рецепторов снижается активность сосудодвигательного центра, снижается симпатический тонус, что приводит к снижению ОПСС, АД, ЧСС.

Показания: купирование гипертонического криза (сублингвально, внутривенно медленно, внутримышечно, подкожно), открытоугольная глаукома, алкогольная и опиатная абстиненция.

Побочные эффекты: гипотония, ортостатический коллапс (при парентеральном введении), при быстром внутривенном введении первоначально наблюдается непродолжительное повышение АД (за счет стимуляции α_2-АР сосудов); брадикардия, сонливость, сухость во рту (ксеростомия), обстипация, импотенция, отеки, синдром отмены.

Противопоказания: кардиогенный шок, артериальная гипотензия, АВ-блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет. Ограничения в назначении препарата, связанные с профессиональной деятельностью пациента.

Гуанфацин (Эстулик♣)

- α_2-АМ, производное фенилацетилгуанидина. Стимулирует избирательно α_2-АР ЦНС. В меньшей степени выражены побочные эффекты: седативное действие и ксеростомия. Действует продолжительно.
- Биодоступность около 80%. T½ — 14 ч. Метаболизм — в печени. Выводится почками, примерно 40% — в неизмененном виде. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 3.11. N-(Аминоиминометил)-2,6-дихлорбензолацетамид (в виде моногидрохлорида)

Показания: АГ.

Другие побочные эффекты и противопоказания — см. «Клонидин».

Метилдопа (Допегит♣)

- Стимулирует α_2-АР ЦНС, производное фенилалкиламина. Пролекарство, биотрансформация начинается в слизистой оболочке ЖКТ (обра-

зуются ортосульфированные производные). Проникает в ЦНС, где около 10% принятой дозы декарбоксилируется в α-метилдопамин, а затем в α-метилнорадреналин (активный метаболит). Максимальное снижение АД наступает через 4–6 ч и продолжается 1–2 сут.

- В печени образуются конъюгаты с сульфатами. Биодоступность — около 50%, T½ — 2–8 ч, выводится почками (примерно 70%), преимущественно в неизмененной форме, а также в виде моно-О-сульфатных конъюгатов. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Рис. 3.12. 3-Гидрокси-α-метил-L-тирозин

Показания: АГ (в том числе во время беременности).

Побочные эффекты: головная боль, общая слабость, головокружение, гепатотоксичность.

Противопоказания: острый гепатит, цирроз печени, депрессия, острый инфаркт миокарда, феохромоцитома.

Тизанидин (Сирдалуд♠)

- Производное имидазолина. Обладает свойствами центрального миорелаксанта, дает также центральный, умеренно выраженный анальгезирующий эффект. По гипотензивной активности в 10–50 раз уступает клофелину.
- Биодоступность — около 34%. Метаболизм — в печени (около 95%) с образованием неактивных метаболитов. T½ — 2–4 ч. Выводится почками в виде метаболитов, на долю неизмененного вещества приходится около 4,5%. Назначают внутрь 3 раза в сутки.

Рис. 3.13. 5-хлор-N-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-бензо[c][1,2,5]тиадиазол-4-амин (в виде гидрохлорида)

Механизм действия. Стимулирует пресинаптические α_2-АР в спинном мозге, что снижает высвобождение из нервных окончаний возбуждающих аминокислот, которые стимулируют рецепторы к N-метил-D-аспартату. На уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит подавление полисинаптической передачи возбуждения, мышечный тонус снижается.

Показания: болезненный мышечный спазм, связанный со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника, после хирургических вмешательств (по поводу грыжи межпозвонкового диска или остеоартроза тазобедренного сустава); спастичность скелетных мышц при неврологических заболеваниях (при рассеянном склерозе, хронической миелопатии, дегенеративных заболеваниях спинного мозга, последствиях нарушений мозгового кровообращения и детском церебральном параличе).

Побочные эффекты: брадикардия, гипотония, головокружение, сонливость, диспепсия, повышение активности печеночных трансаминаз, сухость во рту, мышечная слабость.

Противопоказания: выраженные нарушения функции печени, аллергические реакции в анамнезе.

Ксилометазолин (Галазолин♠)

- α_2-АМ периферического действия, противоконгестивное средство, производное имидазолина. Оказывает местное сосудосуживающее действие, практически не всасывается. Более длительное действие по сравнению с мезатоном (до 8–10 ч).

Рис. 3.14. 2-[[4-(1,1-Диметилэтил)-2,6-диметилфенил]метил]-4,5-дигидро-1H-имидазол (в виде гидрохлорида)

Оксиметазолин (Називин♠)

- α_2-АМ периферического действия, противоконгестивное средство, производное имидазолина. Длительность действия — до 12 ч.

Назначают местно.

Показания: острый ринит, ларингит, синусит, гайморит, средний отит (в комплексной терапии), евстахиит, сенная лихорадка, аллергический конъюнктивит (для оксиметазолина).

Побочные эффекты: сухость и ощущение жжения слизистой оболочки полости носа, сухость во рту или глотке, чиханье, «рикошетная» отечность слизистой оболочки (усиление выделений из носа или заложенность носа). Длительное местное применение может вызывать атрофию слизистых оболочек; более 5 дней не использовать (развивается привыкание).

Рис. 3.15. 3-[(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-6-(1,1-диметилэтил)-2,4-диметилфенол (в виде гидрохлорида)

Противопоказания: АГ, тахикардия, выраженный атеросклероз, глаукома, атрофический ринит, гипертиреоз, беременность.

Изопреналин (изадрин℘)

- Первый β_1-, β_2-АМ. Синтетический, производное фенилалкиламина, отличается по структуре от адреналина содержанием при аминогруппе изопропильного радикала вместо метильного.
- Метаболизм с участием КОМТ и фенолсульфотрансферазы. Выраженный пресистемный метаболизм резко снижает биодоступность в условиях перорального введения. T½ — 2 ч. Назначают сублингвально, ингаляционно, внутривенно.

Рис. 3.16. 4-[1-Гидрокси-2[(1-метилэтил)амино]этил]-1,2-бензолдиол (в виде гидрохлорида, сульфата или тартрата)

Фармакологические эффекты и механизм их развития.

- Основное значение имеет возбуждение β_2-АР бронхов, преобладающее над другими эффектами при ингаляционном введении. Стимулирует се-

крецию ионов Na^+ и воды в их просвет, повышает дренажную функцию мерцательного эпителия, увеличивает образование сурфактанта в альвеолах легких. Оказывает бронхолитическое действие через 1–2 мин после ингаляции, длится 1–2 ч.

- Стимулируя β_1-АР, вызывает учащение и усиление сокращений сердца, облегчает АВ-проводимость, повышает автоматизм, увеличивает сердечный выброс и потребление миокардом кислорода.
- Стимулируя β_2-АР, расширяет сосуды сердца, легких, скелетных мышц. Повышает систолическое АД и снижает диастолическое, в итоге понижается среднее АД.

Показания: АВ-блок (сублингвально), купирование бронхоспазма (ингаляционно), купирование приступов Морганьи–Адамса–Стокса (внутривенно).

Побочные эффекты: тахикардия; повышается потребность миокарда в кислороде – сокращения неэффективны, нарушается обмен веществ в миокарде, что приводит к возникновению ишемии и аритмии; тремор, головная боль.

Противопоказания: инфаркт миокарда, стенокардия, тиреотоксикоз, беременность.

Орципреналин (Астмопент♠)

- Синтетический β_1-, β_2-АМ, по строению близок к изадрину, фармакологические эффекты те же. Дает более избирательный β_2-адреномиметический эффект, расширяет бронхи в 10–40 раз слабее изадрина через 10–15 мин после ингаляции, длительность действия — 4–5 ч.
- Абсорбция из ЖКТ составляет 40%. Метаболизм — в печени. T½ — 4–6 ч. Выводится почками в форме глюкуронида. Назначают ингаляционно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутрь.

Рис. 3.17. 5-[1-Гидрокси-2-[(1-метилэтил)амино]этил]-1,3-бензолдиол (в виде сульфата или резината); рацемическая смесь двух оптически активных изомеров

Показания: предупреждение и купирование приступов бронхоспазма, выраженная брадикардия, АВ-блокада, профилактика приступов Морганьи–Адамса–Стокса.

Побочные эффекты и противопоказания — см. «Изопреналин».

При длительном приеме β-АМ возможны привыкание, деструкция мерцательного эпителия, ухудшение дренажной функции бронхов, отек их слизистой оболочки, развитие гиперреактивности бронхов на аллергены и неспецифические стимулы. Механизм привыкания связывают с уменьшением в бронхах числа β_2-АР, их гомологической и гетерологической десенситизацией.

Добутамин (Добутрекс♠)

- β_1-АМ, производное дофамина, от которого отличается наличием параоксифенилметилпропильного радикала у аминогруппы, катехоламин. Карди-

отоник (вызывает положительное инотропное и слабое хронотропное действие). Усиливает сердечные сокращения и улучшает АВ-проводимость, умеренно повышает потребность миокарда в кислороде.

- Метаболизм — в печени с образованием неактивных метаболитов, основной из которых 3-О-метилдобутамин. T½ — 2–3 мин вследствие быстрой инактивации под влиянием МАО, эффект при непрерывной инфузии — через 10 мин. Выводится преимущественно почками. Назначают внутривенно.

Рис. 3.18. (±)-4-[2-[[3-(4-Гидроксифенил)-1-метилпропил]амино]этил]-1,2-бензолдиол (в виде гидрохлорида)

Показания: сердечная недостаточность (острая или хроническая в стадии декомпенсации), септический, кардиогенный шок.

Побочные эффекты: тахиаритмия, повышение АД, боль в области сердца, головная боль, диспепсия.

Противопоказания: стеноз аорты, феохромоцитома, желудочковые аритмии.

β_2-адреномиметики

Фармакологические эффекты:

- расслабление гладких мышц бронхов (бронходилатирующий);
- снижение тонуса и сократительной способности миометрия (токолитический).

Фенотерол (Беротек♠, Партусистен♠), Сальбутамол (Вентолин♠, Сальгим♠), Гексопреналин (Гинипрал♠).

Сальбутамол

Фенотерол

Гексопреналин

Рис. 3.19. Структурные формулы β_2-АМ короткого действия: Сальбутамол: (RS)-2-трет-бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметил-фенил)-этанол. Фенотерол: (RR,SS)-5-(1-гидрокси-2-{[2-(4-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино}этил)бензен-1,3-диол. Гексопреналин: 4,4'-[1,6-гександиилбис[имино(1-гидрокси-2,1-этандиил)]]бис[1,2-бензолдиол] (в виде дигидрохлорида или сульфата)

Гидрофильные соединения, быстро взаимодействуют с активным центром β_2-АР, короткого действия, бронхорасширяющее действие — через 2–3 мин после ингаляции и сохраняется в течение 4–6 ч. Около 10–30% вещества, освобождаемого после ингаляции, достигает нижних дыхательных путей. Остальная часть проглатывается и подвергается биотрансформации вследствие эффекта первичного прохождения через печень. Обладают токолитическим действием.

- Сальбутамол подвергается активному метаболизму при первом прохождении через печень, превращаясь в фенольный сульфат. Неизмененный сальбутамол и конъюгат экскретируются с мочой. Назначают ингаляционно, внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно.
- Биотрансформация фенотерола протекает путем конъюгации с сульфатами преимущественно в стенке кишечника. Выводится почками и с желчью в виде неактивных сульфатных конъюгатов. Назначают ингаляционно, внутрь, внутривенно.
- Молекула гексопреналина состоит из двух катехоламиновых групп, которые подвергаются метилированию посредством КОМТ. Выводится в основном с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов (монометилметаболита, диметилметаболита) и сопряженных соединений (глюкуронида и сульфата). Назначают внутривенно, внутрь.

Показания: купирование бронхоспазма и предупреждение приступов астмы физического усилия, ХОБЛ; угроза выкидыша, преждевременных родов и плацентарная недостаточность.

Салметерол (Серевент♠), Формотерол (Форадил♠)

Салметерол Формотерол

Рис. 3.20. Структурные формулы β_2-АМ пролонгированного действия: Салметерол: (RS)-2-(гидроксиметил)-4-{1-гидрокси-2-[6-(4-фенилбутокси)гексиламино]этил}фенол. Формотерол: rac-(R,R)-N-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил] фенил] формамид

Липофильные соединения (накапливаются между слоями клеточных мембран, образуя депо), пролонгированного действия (до 10–12 ч). Применяют ингаляционно 2 раза в сутки: бронхолитический эффект салметерола наступает через 30 мин, формотерола — через 3–5 мин.

- Метаболизм салметерола — в печени, выводится с желчью, преимущественно в виде гидроксилированного метаболита.

- Метаболизм формотерола: О-деметилирование с последующей глюкуронидацией. Выводится 2/3 почками, 1/3 — с желчью.

Показания: лечение бронхиальной астмы, ХОБЛ.

Побочные эффекты (не проявляются при ингаляционном применении): тахикардия, снижение диастолического АД, тремор, головокружение, беспокойство, тревога, тахифилаксия (фенотерол, формотерол).

Противопоказания: тиреотоксикоз, ИБС, тахиаритмии, сердечная недостаточность, сахарный диабет.

Комбинированные препараты

Беродуал♠ (ипратропия бромид [М-ХБ], фенотерол [β_2-АМ]).

Показания: лечение, профилактика и купирование приступов бронхиальной астмы, ХОБЛ. Эффективность выше, чем от монотерапии; побочных эффектов меньше.

Дитек♠ (Кромоглициевая кислота [стабилизатор мембран тучных клеток], фенотерол [β_2-АМ]).

Показания: профилактика и лечение бронхиальной астмы (более эффективен при атопической бронхиальной астме и астме физического напряжения), ХОБЛ, дыхательной недостаточности при хронических заболеваниях дыхательных путей.

Серетид♠ (Салметерол [β_2-АМ], флутиказон [ингаляционный глюкокортикоид]).

Симбикорт♠ (будесонид [ингаляционный глюкокортикоид], формотерол [β_2-АМ]).

Показания: лечение бронхиальной астмы, ХОБЛ.

Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)

Эфедрин (Эфедрина гидрохлорид♠)

Рис. 3.21. [R-(R*,S*)]-α-[1-(Метиламино)этил] бензолметанол (и в виде гидрохлорида)

- В РФ хранение, применение и реализация препаратов эфедрина в концентрации более 10% ограничены, эфедрин и псевдоэфедрин включены в список прекурсоров наркотических средств. Относится к допинговым препаратам и запрещен к приему у спортсменов.
- Алкалоид из растений рода *Ephedra*. Имеет два асимметрических атома углерода, поэтому существует четыре оптически активных изомера и два рацемата. Из всех изомеров применение имеют эфедрин (цис-изомер) и псевдоэфедрин (транс-изомер), являющиеся пространственными изомерами. Цис-изомер — левовращающий алкалоид, транс-изомер — правовращающий.
- По активности уступает адреналину, отличается низкой полярностью и высокой липофильностью, действует более продолжительно. Слабее, чем катехоламины, действует на сердечно-сосудистую систему

и гладкие мышцы. Начало терапевтического эффекта после приема внутрь — через 15–60 мин, продолжительность действия — 3–5 ч, при внутримышечном введении — 10–20 мин и 0,5–1,0 ч соответственно. При повторном введении с интервалом 10–30 мин прессорное действие быстро снижается (возникает тахифилаксия, связанная с прогрессирующим уменьшением запасов норэпинефрина в варикозных утолщениях).

- Метаболизм — в печени. T½ — 3–6 ч. Выводится почками преимущественно в неизмененном виде. Назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно, интраназально, внутрь, местно.

Фармакологические эффекты.

Местные. Расширяет зрачок, на аккомодацию и ВГД не влияет, вызывает спазм сосудов кожи и слизистых оболочек.

Резорбтивные.

- Психостимулирующий: повышает физическую и умственную работоспособность, придает бодрость, временно уменьшает потребность во сне, улучшает настроение, повышает активность дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. Стимуляция психомоторики обусловлена непрямым адрено- и дофаминомиметическим действием эфедрина на синапсы ретикулярной формации, таламуса, гипоталамуса, лимбической системы.
- Кардиотонический и гипертензивный: усиливает сердечную деятельность и повышает АД, слабее и в 7–10 раз продолжительнее адреналина. При введении эфедрина ЧСС может не изменяться, так как возбуждение β_1-АР сердца нивелируется рефлекторной активацией блуждающего нерва. Эфедрин повышает АД, тонизируя сосудодвигательный центр.
- Улучшает кровоток в сердце, скелетных мышцах, напротив, суживает сосуды кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости. Умеренно расширяет бронхи, расслабляет кишечник, миометрий, вызывает гипергликемию.

Механизм действия. Вытесняет норадреналин из гранул адренергических окончаний по конкурентному принципу (не происходит экзоцитоз других компонентов гранул), ингибирует МАО и КОМТ, тормозит нейрональный захват норадреналина, прямо возбуждает АР (преимущественно β-АР).

Показания (ограничены): бронхиальная астма и другие аллергические заболевания, гипотония, ринит, мидриаз с диагностической целью, нарколепсия, энурез.

Побочные эффекты: тахифилаксия, повышение АД, возбуждение, бессонница, тремор, тошнота, рвота.

Противопоказания: бессонница, АГ, атеросклероз, органические заболевания сердца, феохромоцитома, гипертиреоз.

В составе комбинированных препаратов.

- Бронхолитин♣ (глауцин, эфедрин, [базилика обыкновенного масло]).
- Теофедрин-Н♣ (эфедрин, теофиллин).

- Клариназе-12♠ (d-эфедрин [псевдоэфедрин], лоратадин).
- Гриппекс♠ (d-эфедрин [псевдоэфедрин], парацетамол, декстрометорфан).

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Вещества природного и синтетического происхождения, блокирующие эффекты катехоламинов за счет влияния на адренореактивные структуры (АР, структурные элементы клетки, участвующие в обмене и транспорте катехоламинов и др.). Синтез норадреналина АБ не угнетают.

Первый β-АБ (дихлоризопротеренол) выделен С.Ф. Пауэллом. В клинической практике использование β-АБ началось в 1962 г., когда был синтезирован пропранолол. В 1964 г. Б. Причард и П. Гиллам впервые показали наличие у данного препарата гипотензивного и противоаритмического, Д.У. Блэк и соавт. — антиангинального действия, в 1988 г. за разработку и внедрение в клиническую практику β-АБ последние были удостоены Нобелевской премии. Лэнд и соавт. подразделили β-АБ на блокаторы β_1- и β_2-АР.

Классификация.

I. Прямого действия.

1. α_1-, α_2-адреноблокаторы.
   - Фентоламин (регитин℘).
   - Дигидроэрготоксин (Редергин♠).
2. α_1-адреноблокаторы.
   - Празозин (минипресс℘).
   - Доксазозин (Кардура♠).
   - Тамсулозин (Омник♠).
3. β_1-, β_2-адреноблокаторы.
   - Пропранолол (Анаприлин♠).
   - Тимолол (Тимолол♠, Арутимол♠).
4. β_1-адреноблокаторы.
   - Метопролол (Беталок♠, Эгилок♠).
   - Атенолол (Бетакард♠).
   - Бисопролол (Конкор♠).
   - Бетаксолол (Локрен♠, Бетоптик♠).
   - Небиволол (Небилет♠).
5. α_1-, β_1-, β_2-адреноблокаторы.
   - Карведилол (Дилатренд♠).
   - Лабеталол (трандат℘) (исключен из Государственного реестра ЛС).

II. Непрямого действия (симпатолитики).

- Резерпин.

В составе комбинированных препаратов.

- Адельфан-эзидрекс♠ (гидрохлортиазид, дигидралазин,резерпин).
- Норматенс♠ (дигидроэргокристин, клопамид, резерпин).

Адреноблокаторы прямого действия

Антиадренергические вещества, препятствующие влиянию катехоламинов на АР эффекторных клеток за счет непосредственного связывания с рецепторами.

Особенности препаратов по группам

α_1-, α_2-адреноблокаторы

Фармакологические эффекты.

- Вазодилатирующий: расширение артерий (преимущественно артериол), прекапиллярных сфинктеров и вен приводит к снижению ОПСС и АД. Расширение легочных артериол ведет к снижению давления в малом круге кровообращения и уменьшению нагрузки на миокард. Расширение вен — к депонированию в них крови и уменьшению венозного возврата к сердцу, снижается АД по ортостатическому (постуральному) типу и возникает тахикардия (развивается также в связи с блокадой пресинаптических α_2-АР).
- Снижение тонуса гладкомышечных структур шейки мочевого пузыря и простаты приводит к снижению обструкции и улучшению опорожнения мочевого пузыря.

Фентоламин (регитин®)

- Синтетический α_1-, α_2-АБ, производное имидазолина.
- Биодоступность — 20%. Почками выводится 70% препарата и его метаболитов в течение первых 24 ч, остальные 30% выводятся с желчью. Назначают 3–4 раза в сутки внутрь, внутривенно (метансульфонат).

Рис. 3.22. 3-[[(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил)метил](4-метилфенил)амино]фенол (и в виде гидрохлорида или мезилата)

Механизм действия. Блокирует постсинаптические и пресинаптические α-АР, расширяются периферические сосуды, особенно артериолы и прекапилляры, улучшается кровоснабжение мышц, кожи, слизистых оболочек; происходит снижение АД, возникает тахикардия (рефлекторная вследствие снижения АД, а также в связи с блокадой пресинаптических α_2-АР).

Показания: диагностика феохромоцитомы; гипертонический криз, сопровождающийся гиперкатехоламинемией (феохромоцитома, отмена клофелина, «сырный криз» при лечении антидепрессантами — ингибиторами МАО); расстройства периферического кровообращения (болезнь Рейно, эндартериит, акроцианоз и др.); лечение трофических язв конечностей, вяло заживающих ран, пролежней и обморожений.

Побочные эффекты: тахикардия, гипотензия; головокружение; покраснение и зуд кожи; набухание слизистой оболочки носа; тошнота, рвота, диарея.

Противопоказания: артериальная гипотензия, ИБС, церебральный атеросклероз, почечная недостаточность.

Дигидроэрготоксин (Редергин*)

R =

-cristine: -cornine:

-cryptine: (α) (β)

Рис. 3.23. Дигидрированные формы эргокриптина, эргокристина и эргокорнина

- α_1-, α_2-АБ. Содержит смесь дигидрированных форм эргокриптина, эргокристина и эргокорнина (алкалоидов спорыньи), полусинтетический препарат, выпускается в виде метансульфоната (мезилата).
- Дигидрирование кольца (частичное восстановление с присоединением двух атомов водорода к ядру лизергиновой кислоты) D-лизергиновой кислоты придает алкалоидам спорыньи свойства сильных α-АБ и сопровождается меньшим сосудосуживающим действием, отсутствием стимулирующего влияния на миометрий.
- Проходит гистогематические барьеры: ГЭБ, плацентарный. Назначают внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально (при эндартериите).

Механизм действия. Блокирует пре- и постсинаптические α-АР и дофаминовые рецепторы, подавляет прессорное действие катехоламинов, вызывает дилатацию периферических сосудов. Вызывает увеличение высвобождения норэпинефрина, повышает сократимость миокарда.

Показания: нарушения мозгового, периферического кровообращения болезнь Бюргера, диабетическая ангиопатия, тромбофлебит, болезнь Рей-

но, эндартериит). АГ, мигрень, синдром Меньера, нарушение кровообращения в сетчатке глаза, кохлеовестибулярный синдром сосудистого происхождения.

Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, диспепсия, анорексия, нарушение зрения, аллергические кожные реакции.

Противопоказания: декомпенсированные формы ИБС, нарушения функций почек.

Ницерголин (Сермион*)

Рис. 3.24.1,6-Диметил-8β-(5-бром-никотиноил-оксиметил)-10 α-метоксиэрголин

- α_1-, α_2-АБ.
- Синтетический аналог алкалоидов спорыньи, в структуре которого эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты.
- Оказывает вазодилатирующее (в том числе в отношении артерий головного мозга) действие. Содержащийся остаток никотиновой кислоты оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие на мышечную оболочку резистивных сосудов. Повышает мозговой, легочный и почечный кровоток. Улучшает кровоснабжение в конечностях, особенно при недостаточности кровообращения вследствие функциональных артериопатий.
- Биодоступность — около 60%. Примерно 90% препарата метаболизируется путем гидролиза, деметилирования и глюкоронидации до 1,6-диметил-8-β-оксиметил-10-α-метоксиэрголина (1-MMDL), 1-гидроксиметил-6-метил-8-β-оксиметил-10-α-метоксиэрголина (1-OHMMDL) и 6-метил-β-оксиметил-10-α-метоксиэрголина (MDL — основной активный метаболит). Около 70–80% препарата и метаболитов выводится почками в течение 70–100 ч после приема. С желчью выводится 20%. T½ — 2,5 ч, MDL — 12–17 ч, 1-MMDL — 2–4 ч. Назначают внутрь длительно (иногда в течение нескольких месяцев), внутримышечно, внутривенно, внутриартериально.

Показания: нарушения мозгового кровообращения, мигрень, деменция; сосудистые расстройства периферической системы кровообращения (арте-

риопатия конечностей, болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит, диабетическая ретино- и ангиопатия; дистрофические заболевания роговицы, сосудистые нарушения в сетчатой и сосудистой оболочках глаза, ишемическая невропатия зрительного нерва; вестибулярные и лабиринтные нарушения сосудистого генеза.

Побочные эффекты: гипотензия; головокружение, головная боль; тошнота, рвота, диспепсия; покраснение кожи лица и верхней половины тела, кожный зуд.

Противопоказания: артериальная гипотензия, органические поражения сердца, стенокардия напряжения, беременность, период грудного вскармливания.

Комбинированные препараты с дигидрированными алкалоидами спорыньи

Вазобрал♠ (дигидроэргокриптин, кофеин).

- Содержит дигидроэргокриптина мезилат и кофеин.
- Дигидроэргокриптин — дигидрированный алкалоид спорыньи (по фармакологическим свойствам близок к дигидроэрготоксину) и обладает α_1-, α_2-адреноблокирующей и частично центральной серотонинергической и дофаминергической активностью, оказывает сосудорасширяющее действие. Сочетание дигидроэргокриптина и кофеина рассчитано на усиление их влияния на сосуды мозга, уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение метаболических процессов в головном мозге. Всасывание дигидроэргокриптина ускоряется в присутствии кофеина. T½ — около 2 ч. Назначают внутрь.

Показания: цереброваскулярная недостаточность, остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения, нарушения периферического кровообращения, профилактика мигрени.

Побочные эффекты: головокружение, головная боль, тошнота, рвота, аллергические кожные реакции.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе, беременность, период грудного вскармливания.

α_1-адреноблокаторы

По избирательности действия на сосудистый тонус делятся на две подгруппы: вазоактивные и вазонеактивные препараты.

Вазоактивные α_1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин)

Блокируют АР как сосудов (α_{1B}-АР), так и предстательной железы (α_{1A}-АР):

- обладают выраженными сосудорасширяющими свойствами, снижают АД и преднагрузку на миокард;
- обеспечивают расширение просвета уретры, не снижая функции детрузора (мышечного слоя мочевого пузыря), вследствие чего улучшается отток мочи (устраняется динамическая обструкция).

Другие эффекты: оказывают положительное влияние на липидный обмен (уменьшают концентрации триглицеридов, общего холестерина и повышают липопротеины высокой плотности в плазме).

Празозин (минипресс)

Рис. 3.25. 1-(4-Амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-уранилкарбонил) пиперазин (в виде гидрохлорида)

- Блокирует постсинаптические α -АБ в 10 раз сильнее, чем фентоламин. Уменьшает региональное сосудистое сопротивление, тонус периферических вен, вызывает сильную ортостатическую гипотензию, особенно при первом приеме (феномен «первой дозы»). Первый раз назначают в минимальной дозе на ночь. Гипотензивный эффект развивается через 1–4 ч после приема внутрь и продолжается 6–8 ч. При курсовом назначении стабильное снижение АД наступает через 2–3 дня и сохраняется несколько дней после отмены.
- Биодоступность — 50–85%. Метаболизм — в печени путем отщепления метильной группы и конъюгации с образованием четырех активных метаболитов, на которые приходится 25% фармакологической активности. T½ — 2–4 ч, выводится преимущественно с желчью. Назначают внутрь.

Показания: АГ, доброкачественная гипертрофия предстательной железы.

Побочные эффекты: феномен «первой дозы», головокружение, головная боль, заложенность носа, тошнота.

Противопоказания: артериальная гипотензия, аллергические реакции в анамнезе, беременность, кормление грудью.

Доксазозин (Кардура*)

Рис. 3.26. 1-(4-Амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-[(1,4-бензодиоксан-2-ил)-карбонил] пиперазин [в виде монометансульфоната (мезилата)]

- Структурный аналог празозина, содержит бензодиоксановый радикал. По сравнению с празозином оказывает пролонгированное действие. После однократного приема гипотензивный эффект достигается через 2–6 ч

и сохраняется в течение 24 ч. В период лечения у больных АГ отсутствуют различия величин АД в положении стоя и лежа.

- Биодоступность — 60–70% (пресистемный метаболизм). Метаболизм — в печени путем о-деметилирования и гидроксилирования. Т½ — 19–22 ч. Выделяется в основном с желчью преимущественно в виде метаболитов, 5% — в неизмененном виде, 9% выводится почками. Назначают 1 раз в сутки внутрь.

Показания: АГ (монотерапия или в комбинации), доброкачественная гипертрофия предстательной железы.

Вазонеактивные α_1-адреноблокаторы (тамсулозин)

- Блокируют α_{1A}-АР в простатической части уретры и шейки мочевого пузыря, обеспечивают расширение просвета уретры, не снижая функции детрузора, вследствие чего улучшается отток мочи (устраняется динамическая обструкция).
- Применяют только для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Тамсулозин (Омник♠)

Рис. 3.27. (-)-(R)-5-[2-[[2-(0-Этоксифенокси)этил]амино]пропил]-2-метоксибензолсульфонамид (в виде гидрохлорида)

- По структуре отличается от празозина и его аналогов отсутствием фрагментов хиназолинила и фурана. Т½ — 10 ч.
- Обладает абсолютной биодоступностью. Медленно метаболизируется в печени с образованием менее активных метаболитов. Большая часть тамсулозина представлена в плазме крови в неизмененной форме. Препарат и его метаболиты выводятся почками, около 9% выделяется в неизмененном виде. Назначают 1 раз в сутки внутрь.

Побочные эффекты: головокружение, нарушения эякуляции, диспепсические расстройства, кожная сыпь, зуд.

Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, детский возраст до 18 лет.

β_1-, β_2-адреноблокаторы

Основные фармакологические эффекты и механизмы их развития.

1. Антиангинальный.

При блоке β_1-АР снижается потребность миокарда в кислороде, и происходит:

- уменьшение ЧСС, удлинение диастолы;
- снижение сердечного выброса (минутного объема) за счет снижения сократимости миокарда;

- ограничение окисления свободных жирных кислот (окисление жирных кислот требует большого количества кислорода).

Восстанавливают соответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Однако они могут уменьшать общий коронарный кровоток, вызывая коронарный вазоспазм (сужение коронарных артерий происходит вследствие блокады β_2-АР). Несмотря на сужение коронарных сосудов, способны улучшать кровоток в зоне ишемии, это обусловлено тем, что в пострадавших от гипоксии участках миокарда артерии находятся в состоянии паралитической дилатации из-за повышенной концентрации углекислоты, ионов водорода и других кислых продуктов; сужение артерий неповрежденных регионов миокарда под влиянием β-АБ способствует перераспределению крови через расширенные сосуды в зону ишемии.

2. Антиаритмический: при блоке β_1-АР уменьшение автоматизма и возбудимости синоаурикулярного узла, АВ-узла, эктопических очагов, угнетение АВ-проводимости.

3. Антигипертензивный — при блоке:

- постсинаптических β_1-АР — уменьшение сердечного выброса;
- постсинаптических β_1-, β_2-АР — торможение секреции ренина;
- пресинаптических β_2-АР — уменьшение высвобождения норадреналина в синаптической щели.

Диастолическое АД в первые дни терапии может увеличиваться, что обусловлено устранением сосудорасширяющего влияния β_2-АР, а также спазмом артерий в ответ на недостаточное раздражение барорецепторов аорты и каротидного синуса сниженным сердечным выбросом. Уменьшается спустя 1–2 нед курсового лечения.

4. Снижение ВГД.

- При блоке β_1-, β_2-АР цилиарного тела — снижение секреции внутриглазной жидкости, а также сокращение артериол цилиарных отростков, что приводит к уменьшению цилиарной перфузии и фильтрации [пропранолол (Анаприлин♠), тимолол, бетаксолол].
- При блоке β_2-АР в трабекулярной ткани несколько усиливается отток жидкости из глаза благодаря дилатации межтрабекулярных щелей.

5. Психотропный: уменьшение страха, тревоги, панических состояний и патологической агрессивности, ослабляются центральные звенья активации сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке и эмоциональном стрессе [пропранолол (Анаприлин♠), метопролол].

Показания: ИБС; АГ; суправентрикулярные тахиаритмии, экстрасистолии (суправентрикулярные и желудочковые); ХСН (метопролол, бисопролол, небиволол); открытоугольная форма глаукомы [пропранолол (Анаприлин♠), тимолол, бетаксолол].

Побочные эффекты: выраженная брадикардия, АВ-блок; артериальная гипотензия; усугубление сердечной недостаточности; повышение концентрации триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности и снижение липопротеинов высокой плотности; гипогликемия; бронхоспазм; повышение тонуса периферических сосудов; повышенная утомляемость, слабость,

снижение работоспособности, депрессия (для липофильных средств); усиление перистальтики кишечника; импотенция, снижение либидо; при местном применении: уменьшение секреции слезной жидкости, блефарит, конъюнктивит, кератит, блефароптоз, диплопия, аллергические реакции; синдром отмены.

Достаточно назначения β-АБ в течение 3 мес, чтобы после резкого отказа от лечения развился синдром отмены (наиболее выраженные нарушения в первые 7 дней: беспокойство, дрожь в теле, повышение давления, учащение сердечных сокращений). На фоне терапии происходит новообразование β-АР, тормозится превращение тироксина в трийодтиронин, подавляется секреция ренина, снижается агрегация тромбоцитов. После отмены препарата норадреналин и адреналин возбуждают новое поколение β-АР, растет концентрация трийодтиронина, ренина, тромбоксана A_2 (TXA_2). Для профилактики синдрома отмены дозу β-АБ постепенно уменьшают на протяжении 2 нед. Отменяют их за 48 ч до планового хирургического вмешательства, но после операции назначают вновь.

Противопоказания: синоатриальная блокада, АВ-блокада II и III степени, выраженная синусовая брадикардия (менее 50 в минуту); синдром слабости синусового узла; артериальная гипотензия; острая или хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; кардиогенный шок; спазм периферических сосудов; метаболический ацидоз (в том числе диабетический ацидоз); бронхиальная астма, ХОБЛ; беременность, период грудного вскармливания; для местного применения: дистрофия роговицы, сухие кератиты.

Пропранолол (Анаприлин*)

- *Липофильный* β_1-, β_2-*АБ, обладающий* мембраностабилизирующими свойствами. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, в грудное молоко. Длительность действия — 4–6 ч.
- Биодоступность составляет 30–40% (эффект первичного прохождения через печень, микросомальное окисление), при длительном применении — увеличивается (образуется метаболит, ингибирующий ферменты печени – 4-гидроксипропранолол), T½ — 2–5 ч. Выводится почками в виде метаболитов, в неизмененном виде — менее 1%. Назначают 3–4 раза в сутки внутрь, внутривенно, местно (глазные капли).

O
N
H
OH

Рис. 3.28. 1-[(1-Метилэтил)амино]-3-(1-нафталенилокси)-2-пропанол (в виде гидрохлорида)

Дополнительные показания: эссенциальный тремор, мигрень (профилактика приступов), гипертиреоз; в акушерско-гинекологической практике — для возбуждения и усиления родовой деятельности при ее первичной слабости и для профилактики послеродовых осложнений, связанных с нарушениями сократительной способности матки.

Тимолол (Тимолол♠, Арутимол♠)

Рис. 3.29. (S)-1-(трет-бутиламино)-3-[(4-морфолино-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси]-2-пропанол (гемигидрат или малеат)

- Липофильный β_1-, β_2-АБ длительного действия (назначают 1 раз в сутки). Проникает в грудное молоко, проходит через ГЭБ и плацентарный барьер. Хорошо всасывается через сетчатку глаза. Абсорбируется из ЖКТ на 90%, биодоступность составляет не более 50% вследствие эффекта первого прохождения через печень. T½ при местной аппликации — 30 мин, после приема внутрь — 4 ч.
- Метаболизм — в печени, экскретируется почками (20%) и с желчью в неизмененном виде и в виде метаболитов. Назначают внутрь, местно (глазные капли «Арутимол»). При закапывании глазных капель в конъюнктивальный мешок происходит снижение ВГД как при исходном нормальном, так и при повышенном офтальмотонусе. Эффект обычно развивается через 20 мин после инстилляции, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается до 24 ч.

Комбинированные препараты с тимололом и их состав.

- Ксалаком♠ (латанопрост, тимолол).
- Косопт♠ (дорзоламид, тимолол).

Кардиоселективные β-адреноблокаторы

Блокируют преимущественно β_1-АР, действуя гораздо в меньшей степени на β_2-АР. Для характеристики β_1-АБ используют индекс кардиоселективности, отражающий блокаду β_1-, β_2-АР:

- метопролол — 25/1;
- бетаксолол — 25/1;
- атенолол — 35/1;
- бисопролол — 75/1;
- небиволол — 290/1.

Показания — см. «Неселективные β_1-, β_2-АБ».

Несмотря на то что у β_1-АБ выраженность экстракардиальных побочных эффектов меньше, чем у неселективных, следует иметь в виду, что во всех случаях, когда имеются противопоказания к назначению неселективных β-АБ, относительно противопоказаны и селективные β_1-АБ. Это связано с неоднородностью распределения β-АР в органах и тканях, наличием в них рецепторов обоих типов при преобладании одного из них. Кардиоселек-

тивность АБ существенно снижается при применении препаратов в высоких дозах.

Метопролол (Беталок*, Эгилок*)

Рис. 3.30. (±)-1-[4-(2-Метоксиэтил)фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол (в виде тартрата или сукцината)

- Липофильный β_1-АБ. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.
- Подвергается интенсивному пресистемному метаболизму, после приема внутрь первой дозы системного кровообращения достигает около 50% дозы. При повторных приемах показатель системной биодоступности возрастает до 70%. Одновременный прием пищи повышает биодоступность на 20–40%. T½ — 3–7 ч, выводится преимущественно почками (около 95%). Около 5% от принятой дозы выводится в неизмененном виде. Назначают 2–4 раза в сутки внутрь, внутривенно.
- Можно назначать в острую стадию инфаркта миокарда (комплексная терапия).

Атенолол (Бетакард*)

Рис. 3.31. 4-[2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]бензолацетамид (в виде моногидрохлорида)

- Гидрофильный β_1-АБ длительного действия. Плохо проходит через ГЭБ и плацентарный барьер и проникает в грудное молоко.
- Практически не метаболизируется в печени. Биодоступность — 40–50%. T½ — 6–9 ч. Выводится почками (85–100% в неизмененном виде). Назначают 1–2 раза в сутки внутрь.

Бетаксолол (Локрен*, Бетоптик*)

- Липофильный β_1-АБ длительного действия. Внутрь назначают 1 раз в сутки, максимальный антигипертензивный эффект достигается через 1–2 нед. При местном применении (глазные капли) начало дей-

ствия — через 30 мин, максимальное снижение офтальмотонуса — через 2 ч. После однократной инстилляции сохраняется в течение 12 ч.

Рис. 3.32. 1-[4-[2-(Циклопропилметокси)этил]фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол (в виде гидрохлорида)

- Быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность — 85%. Метаболизм — в печени с образованием неактивных метаболитов. При местном применении системная абсорбция низкая. Т½ — 15–20 ч. Выведение — преимущественно через почки.

Бисопролол (Конкор♠)

- Высококардиоселективный липофильный АБ длительного действия. Антигипертензивный эффект развивается через 3–4 ч после приема и продолжается более 24 ч; Т½ — 10–12 ч.
- Биодоступность — 90%. Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Около 50% дозы метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Около 98% выводится почками, из них 50% выводится в неизмененном виде, менее 2% — с желчью. Назначают 1 раз в сутки внутрь.

Рис. 3.33. 1-[4-[[2-(1-Метилэтокси)этокси]метил]фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол (в виде фумарата)

Небиволол (Небилет♠)

Рис. 3.34. α,α'-[Иминобис(метилен)бис[6-фтор-3,4-дигидро]-2H-1-бензопиран-2-метанол; рацемат, состоящий из D- и L-энантиомеров

- Высококардиоселективный липофильный АБ длительного действия. Представляет собой рацемическую смесь L- и D-изомеров, из которых D-изомер обладает β-адреноблокирующей активностью, L-изомер вызывает высвобождение NO (что дополнительно усиливает вазодилатирующий эффект). Дополнительно обладает антиоксидантным, анти-

тромботическим действием (снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов), уменьшает уровень триглицеридов и увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности, повышает утилизацию глюкозы тканями и снижает инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа. Антигипертензивный эффект развивается обычно через 1–2 нед и стабилизируется через 4 нед. Проходит через ГЭБ, секретируется в грудное молоко.

- Метаболизм происходит путем алициклического и ароматического гидроксилирования, частичного N-дезалкилирования и глюкуронирования, кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. T½ — 10 ч. Экскретируется почками (40%) и с желчью (60%). Назначают 1 раз в сутки внутрь.

α_1, β_1, β_2-адреноблокаторы

Карведилол (Дилатренд♠)

Рис. 3.35. (±)-1-(9Н-Карбазол-4-илокси)-3-[[2-(2-метоксифенокси)этил]амино]пропанол

- Представляет собой смесь двух энантиомеров: S-энантиомер блокирует β_1-, β_2-АР и α_1-АР, R-энантиомер только α_1-АР. β-АР блокирует в 10–100 раз больше, чем α_1-АР. Влияние на β_1-АР в 12 раз сильнее, чем у метопролола. По антиангинальному и гипотензивному действию значительно превосходит пропранолол (Анаприлин♠). Дает антиоксидантный, кардиопротективный и противоатеросклеротический эффекты. Уменьшает апоптоз кардиомиоцитов, препятствует пролиферации соединительной ткани в миокарде и его ремоделированию, тормозит формирование гипертрофии гладких мышц и дисфункции эндотелия артерий.

Механизм действия. В результате блокады α_1-АР расширяются периферические сосуды и снижается ОПСС, блокады β_1-АР сердца — снижаются частота и сила сердечных сокращений, уменьшается секреция ренина, блокады пресинаптических β_2-АР — уменьшается выброс норадреналина в синаптическую щель. Снижаются пред- и постнагрузка на сердце, АД.

- Обладает высокой липофильностью, проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.
- Подвергается пресистемной элиминации, биодоступность — 25%. В результате деметилирования и гидроксилирования фенольного кольца образуются метаболиты с β-адреноблокирущей активностью: 4'-гидрокси-

фенольный метаболит в 13 раз активнее карведилола, гидроксикарбозольные метаболиты — мощные антиоксиданты (в 30–80 раз превышают таковую у карведилола). Пища замедляет всасывание, но не влияет на биодоступность. T½ — 6–10 ч. Выводится с желчью. Назначают 1–2 раза в сутки внутрь.

Показания: АГ, ИБС, ХСН.

Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, брадикардия, АВ-блокада II–III степени, бронхоспазм, головокружение, головная боль, слабость, повышенная утомляемость, нарушения сна, тошнота, диарея, боль в животе.

Противопоказания такие же, как у других β-АБ.

Лабеталол (трандат*)

Исключен из Государственного реестра ЛС.

Рис. 3.36. 2-Гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[(1-метил-3-фенилпропил)амино]этил]бензамид (в виде гидрохлорида)

- Избирательно блокирует α_1-АР и неизбирательно β-АР. Как α_1-АБ в 2–7 раз менее эффективен, чем фентоламин, как β-АБ в 3–16 раз слабее пропранолола (Анаприлина*). Соотношение α- и β-адреноблокирующей активности составляет 1:3 (при приеме внутрь) и 1:7 (при введении в вену). Снижает АД по ортостатическому типу без сопутствующей тахикардии.
- Обладает умеренной липофильностью. Проникает через плацентарный барьер. Подвергается пресистемному метаболизму, биодоступность — 25%. Максимальная концентрация в крови достигается через 2–4 ч после однократного перорального приема. T½ — 6–8 ч. Метаболизируется в печени и выводится из организма с желчью и почками. Назначают 2–3 раза в сутки внутрь, внутривенно.

Показания: АГ (в том числе при кризе), ИБС.

Побочные эффекты — см. «Карведилол».

Противопоказания такие же, как у других β-АБ.

Адреноблокаторы непрямого действия (симпатолитики)

Антиадренергические вещества, уменьшающие количество медиатора, выделяющегося в окончаниях симпатических нервов, и тормозящие передачу адренергического возбуждения.

Резерпин

- Индольный алкалоид, выделенный из растения — раувольфии змеевидной (*Rauvolfia serpentina*) в 1952 г., произрастающей в Индии, Шри-Ланке,

на о. Ява и Малайском полуострове. Корень раувольфии применяли для лечения укусов змей, бессонницы, АГ. Название дано в честь немецкого ботаника и врача Л. Раувольфа из Аугсбурга, описавшего растение. Первое сообщение о применении корня раувольфии для лечения психических расстройств и гипертензивных состояний появилось в индийском медицинском журнале в 1931 г.

Рис. 3.37. Метиловый эфир (3β,16β,17α,18β,20α)-11,17-диметокси-18-[(3,4,5-триметоксибензоил) окси] йохимбан-16-карбоновой кислоты

- Антигипертензивный эффект развивается через несколько дней и достигает максимума через 3–6 нед. Продолжительность действия — 1–6 нед. Длительное выключение симпатической иннервации приводит к преобладанию парасимпатических влияний в организме.
- Абсорбция составляет 40%, биодоступность — 50–60%, проникает через плацентарный барьер, ГЭБ, выделяется с грудным молоком. Выведение препарата и его метаболитов происходит в два этапа (α- и β-фаза): T½ для α-фазы — 4,5 ч, для β-фазы — 271 ч. В течение 96 ч 8% дозы выводится почками (преимущественно в виде неактивных метаболитов) и 62% — с желчью (преимущественно в неизмененном виде). Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Фармакологические эффекты.

- Антигипертензивный: АД снижается постепенно (через несколько дней). Гипотензия связана со снижением сердечного выброса, уменьшением ОПСС и угнетением прессорных рефлексов. Не вызывает ортостатической гипотензии.
- Антипсихотический: в ЦНС истощает запасы катехоламинов и серотонина.
- Седативный.
- Потенцирующий в отношении снотворных препаратов с наркотическим типом действия, средств для наркоза.

В качестве антипсихотического средства в настоящее время не применяется.

Механизм действия. Поступает в нервное окончание путем простой диффузии, нарушает процесс депонирования норадреналина и дофамина в везикулах, запасы медиаторов в гранулах истощаются. Накопившийся в аксоплазме норадреналин инактивируется МАО путем дезаминирования (не влияет на активность МАО и обратный нейрональный захват в синапсе).

Показания: АГ.

В монотерапии не используется, входит в состав комбинированных средств:

- Адельфан-Эзидрекс* (гидрохлортиазид, дигидралазин, резерпин).
- Норматенс* (дигидроэргокристин, клопамид, резерпин).

Побочные эффекты: брадикардия; бронхоспазм; диарея, спазмы кишечника; повышение секреции желез желудка; затруднение носового дыхания; повышение тонуса матки; сонливость, общая слабость, депрессия, паркинсонизм; гинекомастия, нарушение овариального цикла; импотенция, снижение либидо.

Противопоказания: брадикардия, АВ-блокады; декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность; выраженная недостаточность функций почек; эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия; бронхиальная астма, дыхательная недостаточность; язвенная болезнь желудка и ДПК; беременность и кормление грудью.

4. СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА. МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Средства для наркоза (от греч. *narcosis* — «оцепенение, оглушение, усыпление») — ЛВ, вызывающие состояние, которое характеризуется обратимым угнетением ЦНС, проявляющееся выключением сознания, утратой чувствительности, в том числе болевой, рефлекторных реакций, снижением тонуса скелетных мышц.

В 1846 г. У. Мортон впервые применил эфир для наркоза. Профессор Московского университета Ф.И. Иноземцев выполнил первую в России анестезию эфиром в 1847 г. В 1847 г. хирург Н.И. Пирогов провел в Петербурге две операции под эфирным наркозом. В 1902 г. В.К. Кравков впервые применил внутривенный наркоз гедоналом. В 1956 г. вошел в анестезиологическую практику галотан. Энфлуран был разработан американским химиком Р. Терреллом в 1963 г. и впервые использован клинически в 1966 г.

Стадии наркоза на примере эфира: I — анальгезии, II — возбуждения, III — хирургического наркоза, IV — пробуждения/агональная.

Классификация.

I. Средства для ингаляционного наркоза.
- Жидкие летучие вещества.
  - Галотан (Фторотан♠).
  - Энфлуран (Этран♠).
  - Изофлуран (Форан♠).
  - Севофлуран (Севоран♠).
- Газообразные вещества.
  - Динитрогена оксид (Азота закись♠).
  - Ксенон (Медксенон♠).

II. Средства для неингаляционного наркоза.
- Кратковременного действия (до 15 мин).
  - Пропанидид (сомбревин℘).
  - Пропофол (Диприван♠).
  - Кетамин (Калипсол♠, Кеталар♠).
- Средней продолжительности действия (20–30 мин).
  - Тиопентал натрия (Тиопентал♠).
  - Гексобарбитал (гексенал℘).
- Длительного действия (60 мин и более).
  - Натрия оксибутират (Натрия оксибат♠).

Комбинированное применение средств для наркоза.

- Базисный наркоз — основной наркоз, при котором проводится оперативное вмешательство.
- Вводный наркоз — кратковременный, быстро наступающий. Используют для уменьшения количества основного наркотического вещества.
- Комбинированный наркоз — использование на протяжении операции различных средств для наркоза (комбинация пропофола и севофлурана).
- Потенцированный наркоз — наркоз, действие которого усиливается предварительным (премедикация) и/или одновременным применением других ненаркозных ЛС (наркотических анальгетиков, нейролептиков, анксиолитиков бензодиазепинового ряда, антигистаминных средств с седативным действием).

Механизмы действия. Угнетение межнейронной (синаптической) передачи возбуждения в ЦНС: нарушение передачи афферентных импульсов, изменение корково-подкоркового взаимоотношения, функций промежуточного мозга, среднего мозга, спинного мозга и т.д. Возникающая функциональная дезинтеграция ЦНС обусловливает развитие наркоза.

Теории наркоза.

- Коагуляционная (1864 г.): свертывание внутриклеточного белка приводит к нарушению функций нервных клеток.
- Липоидная (1899 г., 1901 г.): основана на растворимости анестетика в липидных мембранах нейронов, нарушая их функции.
- Адсорбционная (поверхностного натяжения, 1904–1913 гг.): снижение силы поверхностного натяжения мембраны нейронов и нарушение их функций.
- Нарушение окислительных процессов (1912 г.): угнетение функций ферментов, регулирующих метаболизм в нервных клетках.
- Микрокристаллы Полинга (1961 г.): общие анестетики в водном растворе образуют кристаллы, которые нарушают проницаемость мембраны нейронов для ионов, блокируют процесс деполяризации.
- Мембранная (1963 г.): нарушение связи липидов с семейством быстрых нейротрансмиттерных каналов; натриевые и калиевые каналы в мембране клеток закрываются, процесс передачи нервного импульса угнетается.

Одна из современных теорий свидетельствует о рецепторном механизме действия.

- Действие гексобарбитала, тиопентала натрия и натрия оксибутирата связано с ГАМК$_А$-бензодиазепин-барбитуровым рецепторным комплексом. В терапевтических концентрациях активируют ГАМК$_А$-рецепторы, в результате чего в нейронах открываются ионофоры Cl^-, увеличивается поступление ионов внутрь нейрона, развивается гиперполяризация мембраны, что усиливает тормозные эффекты (рис. 4.1).
- Действие кетамина, ксенона и закиси азота связано с антагонизмом глутаматных рецепторов к N-метил-D-аспартату, не происходит взаимодей-

ствие глутамата с рецептором, закрываются ионные каналы, снижается проницаемость нейронов для катионов, особенно для Ca^{2+}, что приводит к торможению ЦНС (рис. 4.2).

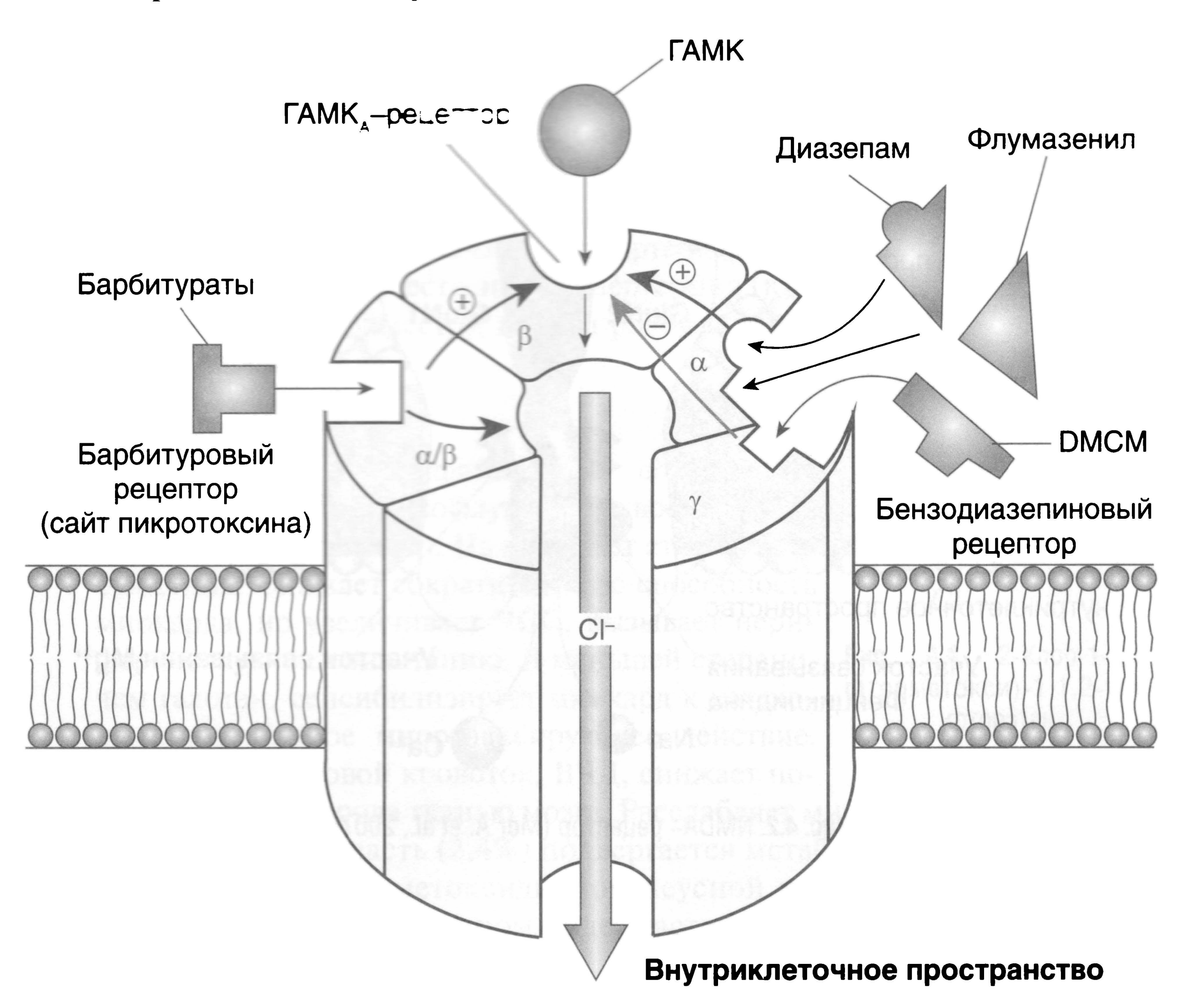


Рис. 4.1. ГАМК$_А$–рецептор (исходное изображение взято с сайта http://www.pharmacy180.com/article/barbiturates-1142/). ГАМК — γ-аминомасляная кислота; DMCM — метил-6,7-диметокси-4-этил-β-карболин-3-карбоксилат (β-карболин, отрицательный аллостерический модулятор ГАМК$_А$-рецептора)

Ингаляционный наркоз

Преимущества: большая широта наркотического действия, выраженная миорелаксация и достаточная глубина наркоза, безболезненная индукция в наркоз, хорошая управляемость, быстрый выход из анестезии.

Недостатки: наличие стадии возбуждения, раздражение слизистой оболочки дыхательных путей, газовая смесь для наркоза может попадать в воздух операционной, требуется специальная аппаратура, высокая стоимость, некоторые препараты поддерживают горение или взрывоопасны.

Показания: вводный и/или базисный наркоз при хирургических вмешательствах.

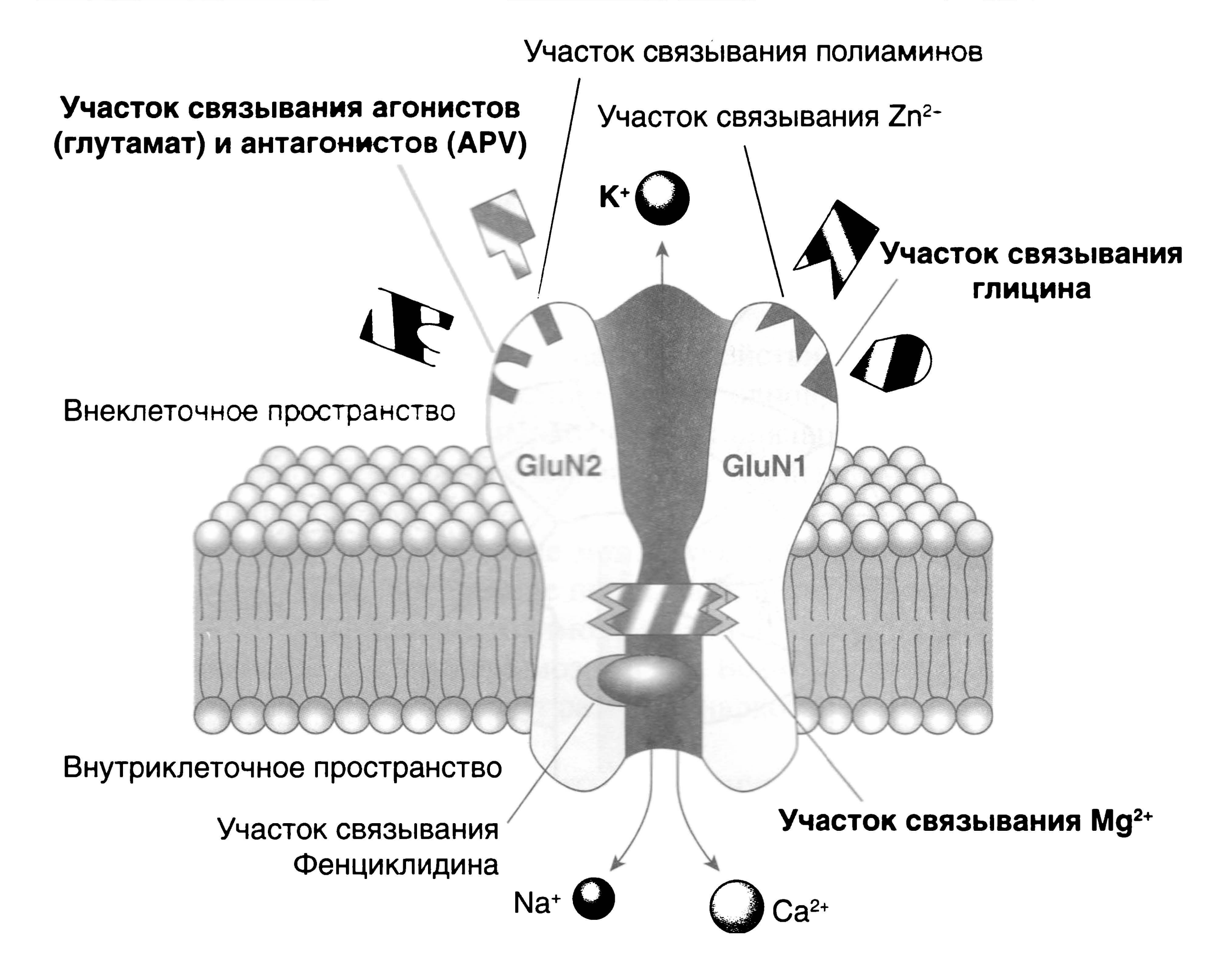


Рис. 4.2. NMDA– рецептор (Mor A. et al., 2007)

Особенности отдельных препаратов

Галотан (Фторотан*)

- Фторсодержащее алифатическое соединение, высокая наркотическая активность (в 50 раз сильнее закиси азота). Минимальная стадия возбуждения, общая анестезия — через 3–5 мин, выход из наркоза — через 5–10 мин. Не воспламеняется и не взрывоопасен. Не раздражает слизистую оболочку дыхательных путей, быстро поступает в хорошо васкуляризированные органы (головной мозг, сердце, печень), мускулатуру и жировую ткань, проходит гистогематические барьеры (ГЭБ и плацентарный). Не обладает достаточным миорелаксирующим действием (комбинируют с антидеполяризующими миорелаксантами). Угнетает сосудодвигательный центр, блокирует ганглии симпатической нервной системы, оказывает прямое миотропное влияние на сосуды: снижает сопротивление сосудов головного мозга (повышает мозговой кровоток и ВЧД), снижает АД. Сенсибилизирует кардиомиоциты к катехоламинам (вероятность развития аритмий). Повышает тонус блуждающего нерва, вызывая брадикардию.

- Метаболизируется в печени с образованием хлоридов, бромидов и трифторуксусной кислоты. Выводится легкими — 60–80% в неизмененном виде, почками — 20% в виде неактивных метаболитов.

Побочные эффекты: аритмии, артериальная гипотензия, повышение ВЧД; гепатотоксичность; нефротоксичность; угнетение дыхания; эозинофилия; злокачественная гипертермия; после пробуждения: головная боль, тремор, тошнота, рвота.

Рис. 4.3. 2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан

Противопоказания: заболевания печени и/или почек, феохромоцитома, гиперкатехоламинемия, артериальная гипотензия, миастения, злокачественная гипертермия (в анамнезе), беременность (I триместр), период родов и ранний послеродовой период.

Энфлуран (Этран*)

- Фторсодержащее алифатическое соединение, структурный изомер изофлурана. Не воспламеняется и не взрывоопасен. Не вызывает стадию возбуждения. Снижает сократительную способность миокарда, но увеличивает ЧСС, вызывает периферическую вазодилатацию. В меньшей степени, чем галотан, сенсибилизирует миокард к катехоламинам. Слабое миорелаксирующее действие. Повышает мозговой кровоток, ВЧД, снижает потребление кислорода тканью мозга. Расслабляет миометрий.
- Незначительная часть (2,4%) подвергается метаболизму в печени с образованием дифторметоксидифторуксусной кислоты, выводится легкими (80%) в неизмененном виде, частично — почками в виде метаболитов.

Рис. 4.4. 2-Хлор-1-(дифторметокси)-1,1,2-трифторэтан

Дополнительное показание: кесарево сечение.

Побочные эффекты: лабильность АД, аритмии, нарушение функции печени, повышение АСТ, АЛТ, угнетение дыхания, злокачественная гипертермия, после пробуждения — озноб, тошнота, рвота.

Противопоказания: злокачественная гипертермия (в анамнезе), беременность (кроме периода родов), период грудного вскармливания.

Изофлуран (Форан*)

- Изомер энфлурана. Угнетает дыхание слабее, чем энфлуран, но сильнее, чем галотан. В меньшей степени, чем энфлуран, сенсибилизирует миокард к катехоламинам. Расширяет сосуды, вызывает выраженную миорелаксацию, на церебральный кровоток не влияет.
- Незначительная часть (0,2%) подвергается метаболизму в печени с образованием трифторуксусной кислоты, выводится легкими (95%) в неизмененном виде, частично — почками в виде метаболитов.

Рис. 4.5. 2-Хлор-2-(дифторметокси)-1,1,1-трифторэтан

Дополнительное показание: кесарево сечение.

Побочные эффекты: угнетение дыхания, аритмии, гипотензия, раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей; в период пробуждения — тремор, тошнота, рвота.

Противопоказания: злокачественная гипертермия (в анамнезе), беременность (кроме периода родов), период грудного вскармливания.

Севофлуран (Севоран*)

- Фторсодержащее алифатическое соединение, не огнеопасен и не взрывоопасен. Единственный фторированный ингаляционный анестетик, не метаболизирующийся до трифторуксусной кислоты (является токсичным метаболитом). Не влияет на чувствительность миокарда к катехоламинам. Влияние на кровообращение в головном мозге сопоставимо у севофлурана и изофлурана.
- Незначительная часть (5%) подвергается метаболизму в печени (дефторированию с образованием гексафторизопропанола, который соединяется с глюкуроновой кислотой), выводится легкими (95%) в неизмененном виде, частично — почками в виде нетоксичного метаболита.

$F_3C-CH(CF_3)-O-CH_2-F$

Рис. 4.6. 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(фторметокси)-пропан

Побочные эффекты: аритмии, гипотензия, угнетение дыхания, нарушение психики (ажитация), сонливость, головокружение, головная боль, ларингоспазм.

Противопоказания: злокачественная гипертермия (в анамнезе), беременность, период грудного вскармливания.

Динитрогена оксид (азота закись*, N_2O, веселящий газ)

$$N\equiv\overset{+}{N}-O^- \longleftrightarrow {}^-N=\overset{+}{N}=O$$

Рис. 4.7. Динитрогена оксид

- Низкая наркотическая активность (используют в сочетании с другими ингаляционными анестетиками), применяют смесь 80% закиси азота и 20% кислорода (для профилактики гипоксии), при этом выражена анальгезия, но не развивается достаточная глубина наркоза; не вызывает миорелаксации. Стадия анальгезии — через 2–3 мин. Через 6–8 мин наступает I стадия хирургического наркоза. Пробуждение наступает через 3–5 мин после прекращения введения препарата. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Не воспламеняется, не взрывается, но поддерживает горение. Не раздражает слизистую оболочку дыхательных путей. Оказывает кардиодепрессивное действие. Не метаболизируется. T½ — 5–6 мин, выводится через легкие через 10–15 мин.

Дополнительные показания: выраженный болевой синдром (при инфаркте миокарда, остром панкреатите и др.).

Побочные эффекты: брадикардия, недостаточность кровообращения; мегалобластная анемия, лейкопения и тромбоцитопения (инактивирует

зависимый от витамина B фермент метионинсинтазу); постнаркозный делирий (ощущение тревоги, спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации, нервозность); тошнота, рвота, сонливость, послеоперационный озноб.

Противопоказания: тяжелые психические заболевания (шизофрения и др.).

Ксенон (Медксенон*)

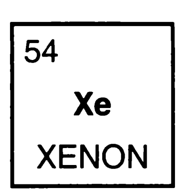


Рис. 4.8. Ксенон

- Инертный газ, не воспламеняется и не поддерживает горение. Высокая наркотическая активность (в 2 раза выше, чем у закиси азота). Для наркоза используют в смеси с кислородом в соотношении 60:40, 70:30, 80:20. Хирургический наркоз — через 4–5 мин. В начале ингаляции возможны кратковременная эйфория и психомоторное возбуждение. Оказывает анестезирующее, анальгезирующее и миорелаксирующее действие. Обладает кардиопротективным и нейропротективным эффектами. Не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку бронхов, не влияет на периферический сосудистый тонус, не повышает ВЧД. Не метаболизируется, выводится через легкие через 4–5 мин.

Показания — см. «Динитрогена оксид (Азота закись*)».

Побочные эффекты: тошнота, рвота, осиплость голоса, металлический привкус во рту.

Противопоказания: операции на легких, трахее и бронхах, связанные с пневмотораксом, при которых возникает необходимость пользоваться гипероксическими смесями; операции и манипуляции, проводимые в условиях негерметичного дыхательного контура (при реконструктивных операциях на трахее и бронхах); беременность, период грудного вскармливания.

Неингаляционный наркоз

Преимущества: удобство и простота применения; вызывает быстрое наступление наркоза; отсутствие стадии возбуждения; используется для вводного и базисного наркоза.

Недостатки: плохая управляемость, не достигается достаточная глубина наркоза; риск развития флебита, тромбофлебита; в основном непродолжительный наркоз; малая широта наркотического действия.

Показания.

- Вводная и базисная общая анестезия при оперативных вмешательствах в амбулаторных и стационарных условиях.
- Болезненные диагностические и лечебные манипуляции (эндоскопия, катетеризация сердца, обработка ожоговых поверхностей и др.).

Пропанидид (сомбревин®)

Рис. 4.9. 4-[2-(Диэтиламино)-2-оксоэтокси]-3-метоксибензолуксусной кислоты пропиловый эфир

- Ультракороткого действия — 3 мин, быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови. Анальгезирующий эффект слабый, после внутривенного введения наступает через 20–40 с, хирургическая стадия продолжается 3–5 мин. Сознание восстанавливается через 2–3 мин после прекращения введения препаратов. Не отмечается посленаркозного угнетения ЦНС. Уменьшает сердечный выброс, ОПСС, расширяет коронарные сосуды, снижает АД, вызывает тахикардию. Снижает тонус скелетной мускулатуры, мозговой кровоток, потребление кислорода головным мозгом, ВЧД и церебральное перфузионное давление. Способствует высвобождению гистамина из тучных клеток.
- Метаболизм — в печени, выводится почками. Назначают внутривенно.

Побочные эффекты: гипервентиляция с коротким апноэ, бронхоспазм, тахикардия, гипотензия, тошнота, рвота, мышечные подергивания, тромбофлебит, гемолиз (в больших дозах).

Противопоказания: гемолитическая желтуха, почечная, печеночная и сердечная недостаточность, артериальная гипотония, эпилепсия, бронхиальная астма.

Пропофол (Диприван®)

- Производное фенола. Растворим в жирах, проникает через ГЭБ, плацентарный барьер. Начало действия — через 30–60 с, продолжительность — от 3 до 10 мин. Выход из наркоза быстрый. Оказывает нейропротективное действие. Вызывает достаточную миорелаксацию. Снижает ВЧД и церебральное перфузионное давление. Механизм действия связан с потенцированием и модулированием активности рецептора ГАМК$_А$, что замедляет время закрытия ионного канала. В высоких дозах пропофол является агонистом рецепторов ГАМК$_А$.
- Метаболизм — в печени путем конъюгации с образованием водорастворимых неактивных метаболитов (глюкуронидов и сульфатов), выводятся почками. Назначают внутривенно.

Рис. 4.10. 2,6-бис-(1-Метилэтил)фенол

Побочные эффекты: кратковременная остановка дыхания, гипотензия, брадикардия, снижение мозгового кровообращения, лихорадка, флебиты и тромбоз вен.

Противопоказания: аллергические реакции на куриный желток и на введение пропофола в анамнезе, гиперлипидемия, нарушение мозгового кровообращения, беременность.

Кетамин (Калипсол*)

- Липофильное соединение, проникает через ГЭБ, плацентарный барьер. Неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов (связывается с фенциклидиновыми участками внутренней поверхности каналов NMDA-рецепторов) в ЦНС. Вызывает диссоциативную анестезию из-за нарушения проводимости ассоциативных путей головного мозга (прерывает таламокортикальные связи) — сенсорную блокаду и выключение общей чувствительности: пациент не чувствует боли, сознание частично утрачивается, но сохраняются рефлексы (глоточный, гортанный и кашлевой). Хирургическая стадия общей анестезии не развивается. При внутривенном введении эффект — через 30–60 с, продолжается 5–10 мин; при внутримышечном — через 2–6 мин, продолжается 15–30 мин. Нет миорелаксации. Повышает АД, сократимость миокарда, минутный объем крови, потребность миокарда в кислороде, мозговой кровоток, потребление кислорода головным мозгом, ВЧД; в терапевтической дозе не угнетает дыхательный центр.

Рис. 4.11. (±)-2-(Метиламино)-2-(2-хлорфенил)циклогексанон (в виде гидрохлорида)

- Метаболизм — в печени путем деметилирования; Т½ — 2–3 ч, выводится почками. Назначают внутривенно, внутримышечно.

Побочные эффекты: повышение АД, тахикардия; гиперсаливация, бронхорея, тошнота; диплопия, нистагм, повышение ВГД; непроизвольная мышечная активность, гипертонус, психомоторное возбуждение, галлюцинации, дезориентация; при быстром внутривенном введении — угнетение дыхания; болезненность и гиперемия по ходу вены в месте введения.

Противопоказания: АГ, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; хроническая почечная недостаточность; нарушение мозгового кровообращения; преэклампсия, эклампсия; эпилепсия и другие заболевания, сопровождающиеся судорожной готовностью; алкоголизм; беременность и период грудного вскармливания.

Тиопентал натрия (Тиопентал*)

Рис. 4.12. 5-Этилдигидро-5-(1-метилбутил)-2-тиоксо-4,6-(1Н,5Н)-пиримидиндиона мононатриевая соль

- Производное тиобарбитуровой кислоты. По фармакологическим свойствам близок к гексеналу. Обладает седативным, снотворным, противосудорожным действием (угнетает ретикулярную формацию среднего моз-

га и ослабляет ее активирующее влияние на кору больших полушарий). Вызывает наркоз через 30–40 с. Эффект сохраняется 10–30 мин. Продолжительность эффекта связана с накоплением препарата в больших количествах в жировой ткани (в жировых депо концентрация препарата в 6–12 раз выше, чем в плазме крови). Оказывает кардиодепрессивное действие, снижает печеночный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, возбуждает *n. vagus*. Снижает интенсивность метаболических процессов в головном мозге (утилизацию мозгом глюкозы и кислорода).

- Метаболизм — в печени с образованием неактивных метаболитов, 3–5% от дозы десульфируется до пентобарбитала, незначительная часть инактивируется в почках и головном мозге, T½ в фазе распределения — 5–9 мин, в фазе элиминации — 3–8 ч. выводится почками. При повторном введении кумулирует. Назначают внутривенно очень медленно, так как при быстром нарастании концентрации угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры (вызывает апноэ и коллапс).

Дополнительные показания: эпилептический статус, профилактика гипоксии мозга (при искусственном кровообращении, нейрохирургических операциях).

Побочные эффекты: угнетение дыхания, ларингоспазм, бронхоспазм, брадикардия, артериальная гипотензия, антероградная амнезия, флебиты и тромбоз вен.

Противопоказания: заболевания печени, почек, сердечная недостаточность, порфирия, коллапс, сахарный диабет, бронхиальная астма, лихорадка, сепсис.

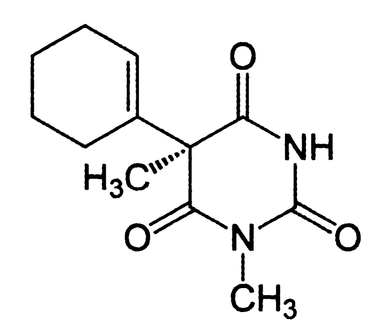


Рис. 4.13. 5-(1-Циклогексен-1-ил)-1,5-диметил-2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрион (в виде натриевой соли)

Гексобарбитал (гексенал℗)

- Производное барбитуровой кислоты. Оказывает снотворное, наркотизирующее действие. Угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры, блокирует симпатические ганглии. Обладает кардиодепрессивным действием, расширяет периферические сосуды, а также повышает тонус блуждающего нерва в меньшей степени, чем тиопентал натрия. Наркоз наступает через 1,0–1,5 мин, продолжается 20–30 мин. В плазме крови водорастворимая форма быстро превращается в неионизированную липофильную, которая проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.
- Метаболизм — в печени путем окисления с образованием окси-, кето- и карбоксибарбитуровых соединений, деалкилирования или разрушения барбитурового кольца до замещенных производных мочевины. Выводится почками в свободной форме и в виде конъюгатов. Назначают внутривенно.

Побочные эффекты: угнетение дыхания (особенно при быстром введении), брадикардия, артериальная гипотензия (рефлекторная тахикардия); при пробуждении: тремор, судороги, тошнота, рвота; гиперсаливация, ларингоспазм, бронхоспазм, тромбофлебит.

Противопоказания: нарушения функций почек и печени, сердечная недостаточность, артериальная гипотензия.

Натрия оксибутират (Натрия оксибат♠)

- Проникает через ГЭБ. Хирургическая стадия наркоза наступает через 30–40 мин, продолжается 1,5–3,0 ч. Обладает седативным, снотворным, анестезирующим и антигипоксическим действием. В малых дозах обладает транквилизирующим эффектом, в больших дозах вызывает состояние наркоза и мышечную релаксацию. Повышает сократительную способность миокарда и клубочковую фильтрацию, обладает противосудорожной активностью. Замедляет ритм дыхания и увеличивает его глубину.

Рис. 4.14. Натриевая соль γ-гидроксимасляной кислоты

- Метаболизм — в печени с образованием диоксида углерода и воды. T½ — 40–50 мин. Выводится почками. Назначают внутривенно, внутримышечно.

Дополнительное показание: гипоксический отек мозга (в комплексной терапии).

Побочные эффекты: тошнота, рвота; при быстром внутривенном введении — возбуждение, мышечная гиперактивность, нарушение дыхания вплоть до остановки; при выходе из наркоза — двигательное и речевое возбуждение.

Противопоказания: миастения, беременность.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Местные анестетики (от греч. *an* — отрицание, *aesthesis* — «чувствительность») — группа препаратов, снижающих возбудимость чувствительных нервных окончаний или нервных стволов и блокирующих проведение афферентных импульсов.

В 1860 г. немецким химиком А. Ньюманом был выделен кокаин из листьев южноамериканского кустарника *Erythroxylon coca*, обладающего местноанестезирующими свойствами. В 1905 г. немецкий химик Э. Эйнхорн синтезировал и применил прокаин (Новокаин♠). В 1943 г. шведскими химиками Н. Лефгреном и Б. Лундквистом был открыт лидокаин (используется с 1948 г.), а в 1946 г. – тримекаин. В 1957-1958 гг. в США А.Ф. Экенштам синтезировал мепивакаин и бупивакаин, в 1969 г. в Германии П. Рушинг и М. Липп синтезировали артикаин.

Кокаин — первый анестетик, производное бензойной кислоты. К началу XX в. был полностью вытеснен из медицинской практики в связи с высокой токсичностью. При резорбтивном действии оказывает преимущественно стимулирующее влияние на ЦНС: характерны эйфория, психомоторное возбуждение, возможны судороги. При повторном применении вызывает психическую зависимость. В 1963 г. по решению Организации Объединенных Наций был внесен в Список I Единой конвенции о наркотических средствах.

Классификация.

1. Средства, применяемые для поверхностной (терминальной) анестезии.
   - Сложные эфиры.
     - Бензокаин (Анестезин♠).
     - Тетракаин (Дикаин♠).
   - Замещенные амиды.
     - Бумекаин (пиромекаин℘).

2. Средства, применяемые для инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной, спинномозговой анестезии.
   - Сложные эфиры.
     – Прокаин (Новокаин♠).
   - Замещенные амиды.
     – Бупивакаин (Маркаин♠).
     – Артикаин (Ультракаин♠, септонест℘).
     – Мепивакаин (Скандонест♠, Мепивастезин♠).
     – Ропивакаин (Наропин♠).
3. Средства, применяемые для всех видов анестезии.
   - Замещенные амиды.
     – Лидокаин (Ксилокаин♠, ксикаин℘).
     – Тримекаин (мезокаин℘).

Местные анестетики имеют следующую химическую структуру: «ароматическая часть — промежуточная цепь — аминная часть» (рис. 4.15).

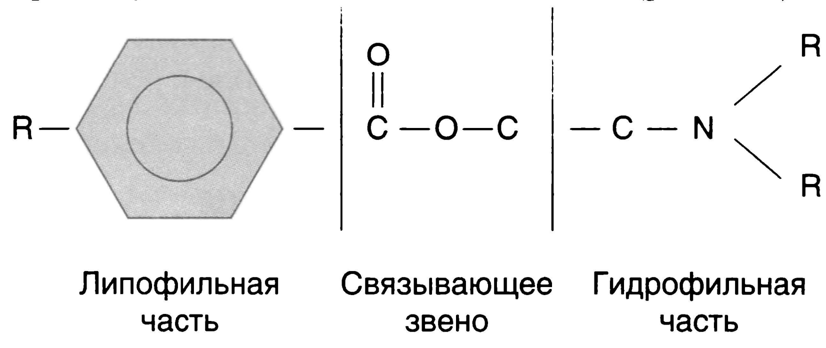


Рис. 4.15. Химическая структура местных анестетиков

Ароматическая часть определяет степень липофильности, аминная часть — гидрофильность. Промежуточная цепь представлена эфирной или амидной группой. Ее удлинение за счет присоединения дополнительных групп к ароматическому кольцу или к аминной группе усиливает действие анестетика.

Местные анестетики делятся на эфирные и амидные.

- Эфирные (аминоэфирные) препараты с эфирным звеном, расположенным между ароматическим концом молекулы и промежуточной цепью; производные ПАБК; подвергаются быстрому гидролизу под действием псевдохолинэстеразы плазмы крови и тканей, часто вызывают аллергические реакции, водорастворимые метаболиты выделяются почками.
- Амидные (аминоамидные) препараты, содержащие аминное звено между ароматическим концом и промежуточной цепью; липофильные, превосходят эфирные по скорости наступления и длительности анестезии. Реже вызывают аллергические реакции, метаболизируются в печени, скорость метаболизма значительно ниже по сравнению с гидролизом местных анестетиков эфирного типа.

Механизм действия. Блокируют потенциалзависимые натриевые каналы плазматических мембран нервных волокон, поэтому увеличивается их порог возбуждения и уменьшается величина ПД. В результате не происходит деполя-

ризации мембраны и нарушается передача импульса по нервному волокну. Гидрофобные (неионизированные) соединения проходят через мембрану аксона и блокируют натриевые каналы с внутренней стороны клетки. Гидрофильные (ионизированные) соединения дают блокирующий эффект, проникая через открытые натриевые каналы (рис. 4.16).

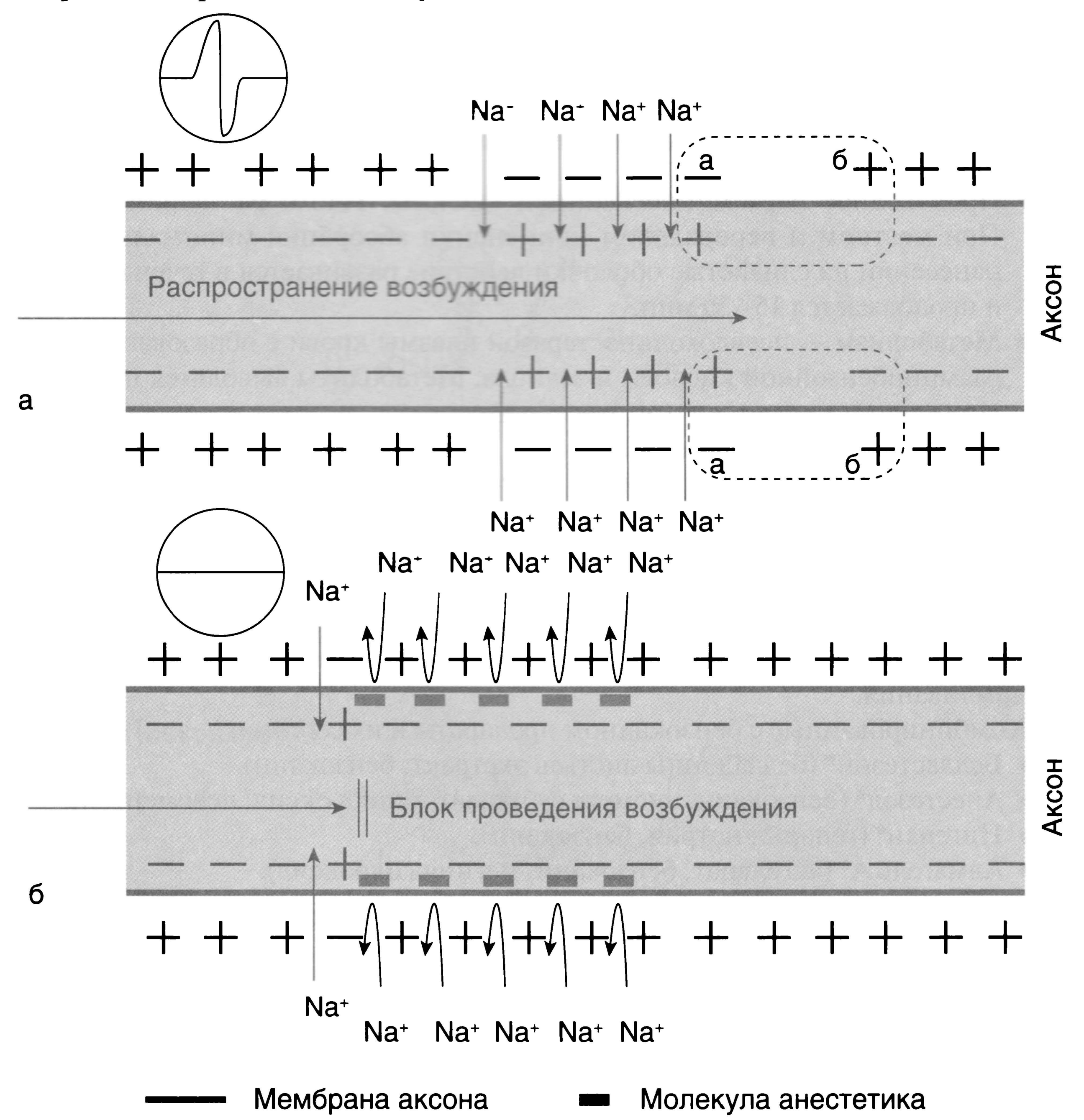


Рис. 4.16. Влияние анестетиков на проведение возбуждения по нервному волокну (Харкевич Д.А., 2021): а — до применения анестетика. Возбуждение распространяется по нерву. Локальный ток между точками а и б вызывает слабую деполяризацию в области точки б, что увеличивает проницаемость мембраны для ионов натрия. Поступление их внутрь аксона увеличивает степень деполяризации. При определенном уровне деполяризации возникает потенциал действия (вверху кружком условно изображен экран осциллоскопа с потенциалом действия) и происходит дальнейшее распространение волны возбуждения; б — после применения анестетика. Связываясь с мембраной, анестетик препятствует проникновению через нее ионов натрия и ее деполяризации, в результате чего потенциал действия не возникает и развивается блок проведения возбуждения

Особенности отдельных препаратов

Бензокаин (Анестезин♠)

Рис. 4.17. Этиловый эфир параамино бензойной кислоты

- Производное парааминобензойной кислоты. Плохо растворим в воде. При местном и пероральном применении абсорбция минимальна; при нанесении на слизистые оболочки действие развивается в течение 1 мин и продолжается 15–20 мин.
- Метаболизм — псевдохолинэстеразой плазмы крови с образованием парааминобензойной кислоты и этанола. Метаболиты выводятся почками. Применяют местно, внутрь, ректально.

Показания: терминальная анестезия; диагностические манипуляции на слизистых оболочках (гастроскопия, ректоскопия, отоскопия, уретроскопия, гинекологические процедуры); гастралгия, эзофагит, язвенная болезнь желудка и ДПК; заболевания прямой кишки (перианальные трещины, геморрой); отит, заболевания кожи.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе, период грудного вскармливания.

Комбинированные с бензокаином препараты и их состав.

- Белластезин♠ (белладонны листьев экстракт, бензокаин).
- Анестезол♠ (бензокаин, висмута субгаллат, цинка оксид, левоментол).
- Нигепан♠ (гепарин натрия, бензокаин).
- Алмагель А♠ (алгелдрат, бензокаин, магния гидроксид).

Тетракаин (Дикаин♠)

Рис. 4.18. 2-(Диметиламино)этил-4-(бутиламино)бензоат

- В комбинации с хлоргексидином входит в состав препарата «Анти-Ангин» для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки. Назначают местно.
- При аппликации на слизистую оболочку глаза не влияет на ВГД и аккомодацию, не расширяет зрачки. Анестезия развивается через 2–5 мин,

продолжается 15–20 мин. Применение ограничено: обладает высокой токсичностью (в 10 раз токсичнее новокаина).

Показания: поверхностная анестезия.

Побочные эффекты: раздражение слизистой оболочки, аллергический контактный дерматит, ощущение жжения, припухлость в области аппликации; при длительном применении — кератит, стойкое помутнение роговицы, замедление эпителизации.

Противопоказания: повреждение или воспаление слизистой оболочки глаза.

Бумекаин (пиромекаин)

Рис. 4.19. 1-Бутил-2'.4'.6'-триметил-2-пирролидинкарбоксанилид

- По химическому строению сходен с тримекаином. По длительности действия не уступает лидокаину, при этом менее токсичен. Анестезия наступает — через 1–2 мин, продолжительность — 30–40 мин.

Показания: терминальная анестезия.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции.

Прокаин (Новокаин*)

Рис. 4.20. 2-(Диэтиламино)этил-4-аминобензоат (в виде гидрохлорида)

- Сложный эфир диэтиламиноэтанола и ПАБК. Низкая токсичность, большая широта терапевтического действия. Расширяет сосуды, назначают с вазоконстрикторами. Плохо абсорбируется через слизистые оболочки, по анестезирующей активности уступает препаратам амидной группы, действует кратковременно (продолжительность инфильтрационной анестезии составляет 0,5–1,0 ч).
- Гидролизуется псевдохолинэстеразой плазмы крови с образованием активных метаболитов: диэтиламиноэтанола и парааминобензойной кислоты. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, T½ — 30–50 с.

Показания: инфильтрационная, проводниковая, перидуральная, спинномозговая анестезии, геморрой, трещины заднего прохода.

Побочные эффекты: головокружение, слабость, гипотензия, коллапс, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции.

Бупивакаин (Маркаин*)

CH3CH2CH2CH2 — N — CONH — $C_6H_3(CH_3)_2$ • HCl • H_2O

Рис. 4.21. 1-Бутил-N-(2,6-диметилфенил)- пиперидин-2-карбоксамид (и в виде гидрохлорида)

- По химической структуре близок к лидокаину. Превосходит лидокаин по активности (в 4 раза), является длительно действующим местным анестетиком. Обладает относительно высокой токсичностью. Анестезия наступает через 5–10 мин, длительность действия при эпидуральном введении — 3–4 ч, при проводниковой анестезии — до 7 ч. Обладает сосудорасширяющим действием, применяют в комбинации с вазоконстрикторами.
- Метаболизм — в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой, T½ — 2,7 ч, выводится почками (6% — в неизмененном виде).

Показания: инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная, спинномозговая анестезии.

Побочные эффекты: желудочковые аритмии, декомпенсация сердечной недостаточности, остановка сердца, артериальная гипотензия; тремор, судороги, нарушения зрения и слуха.

Противопоказания: гиповолемия, гипотензия, сердечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Артикаин (Ультракаин*)

S, COO—CH3, O, H N, H3C, N H, CH3, CH3

Рис. 4.22. 4-Метил-3-[[1-оксо-2-(пропиламино)пропил]амино]-2-тиофенкарбоновой кислоты метиловый эфир (в виде гидрохлорида)

- Амид тиофенкарбоновой кислоты. Превосходит по активности новокаин в 4–5 раз, лидокаин — в 1,5 раза. Расширяет сосуды, применяют с вазоконстрикторами. Инфильтрационная, проводниковая анестезия — че-

рез 1–5 мин, длительность без вазоконстриктора — 60 мин, с вазоконстриктором — 2,5–3,0 ч. Плохо проникает через плацентарный барьер, является препаратом выбора у беременных и в период грудного вскармливания.

- Метаболизм — в печени с образованием неактивного метаболита (артикаиновая кислота). T½ — 60–80 мин. Выводится почками и с желчью. Назначают местно.

Показания: инфильтрационная, проводниковая, спинномозговая, эпидуральная анестезии.

Побочные эффекты: головная боль, диплопия, помутнение в глазах; подергивания мышц, аллергические реакции.

Противопоказания: артериальная гипотензия, аллергические реакции.

Мепивакаин (Скандонест*, Мепивастезин*)

- Метильный аналог бупивакаина. Не расширяет сосуды и может использоваться без вазоконстриктора. Действие наступает через 3–20 мин, продолжительность — до 3 ч.
- Метаболизм — в печени путем гидроксилирования и деалкилирования до т-гидроксимепивакаина, р-гидроксимепивакаина, пипеколилксилидина; подвергается печеночно-кишечной рециркуляции. T½ — 2–3 ч. Метаболиты выводятся с желчью, 5–10% неизмененного препарата — почками.

Показания: инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная анестезии.

Побочные эффекты: головная боль, звон в ушах, слабость; нарушение речи, глотания, зрения; судороги, тремор; брадикардия, желудочковая аритмия, тошнота, рвота; аллергические реакции.

Противопоказания: тяжелые заболевания печени, миастения, острая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, аллергические реакции.

Рис. 4.23. N-(2,6-Диметилфенил)-1-метил-2-пиперидинкарбоксамид

Ропивакаин (Наропин*)

- Действие наступает при эпидуральной анестезии через 10–20 мин, продолжительность — 3–6 ч; при проводниковой и инфильтрационной анестезии — 1–15 мин и 2–6 ч соответственно.
- Метаболизм — в печени путем ароматического гидроксилирования до 3-гидроксиропивакаина и 4-гидроксиропивакаина, выводится почками.

Рис. 4.24. (S)-N-(2,6-Диметилфенил)-1-пропил-2-пиперидинкарбоксамид

Показания: инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная анестезии.

Побочные эффекты: лабильность АД, аритмии, невропатии, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Противопоказание: аллергические реакции.

Лидокаин (ксикаин, Ксилокаин*)

- Производное ацетанилида. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, секретируется с грудным молоком. По анестезирующей активности превосходит новокаин в 2.5—4.0 раза и действует в 2 раза более продолжительно. Расширяет сосуды, комбинируют с вазоконстрикторами. Не обладает местнораздражающим действием. Анастезирующий эффект начинается через 2—4 мин, продолжается без вазоконстриктора 30—75 мин, с вазоконстриктором — 2—4 ч. Обладает выраженным антиаритмическим действием (блокирует медленный ток ионов Na^- в клетках миокарда, подавляет автоматизм эктопических очагов, на проводимость и сократимость не влияет). При внутривенном введении эффект — через 1 мин, при внутримышечном — через 15 мин. Действие продолжается 10—20 мин после внутривенного введения и около 60—90 мин после внутримышечного введения.
- Метаболизм — в печени путем оксидативного деэтилирования аминогруппы и разрыва амидной связи с образованием активных метаболитов (моноэтилглицинексилидин и глицинексилидин), T½ — 2 и 10 ч соответственно. Метаболиты выводятся почками, содержание неизменного лидокаина в моче не превышает 10%.

Рис. 4.25. (2-Диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил) ацетамид (и в виде гидрохлорида)

Показания: все виды местной анестезии, желудочковая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция (в том числе в острой фазе инфаркта миокарда, внутривенно, внутримышечно).

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, сонливость, шум в ушах, диплопия, мелькание мушек перед глазами, судорожные подергивания, тремор, аллергические реакции, снижение АД, брадикардия.

Противопоказания: синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия, АВ-блокада, ХСН в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, артериальная гипотензия, печеночная недостаточность, миастения, в анамнезе эпилептиформные судороги на лидокаин.

Тримекаин (мезокаин℗)

Рис. 4.26. 2-(Диэтиламино)-N-(2,4,6-триметилфенил)ацетамид (в виде гидрохлорида)

- Сходен по химической структуре с лидокаином, в 2—3 раза активнее новокаина, действует 2—4 ч. Расширяет сосуды, применяют с вазоконстрикторами.
- Метаболизм — в печени, выводится почками.

Показания: инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная анестезии.

Побочные эффекты: ощущение жжения в области введения препарата.

Противопоказание: аллергические реакции.

5. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства (гипнотические средства, от лат. *hypnotica*) — группа психоактивных ЛС, используемых для облегчения наступления сна и обеспечения его достаточной продолжительности. Они облегчают наступление сна, нормализуют его глубину, фазность, длительность, предупреждают ночные пробуждения, применяются для лечения бессонницы (инсомнии).

Исследования об использовании лекарственных препаратов для лечения бессонницы проводились на протяжении последней половины XX в. Барбитураты — это первый класс препаратов, который появился в начале 1900-х гг., после чего химическое замещение позволило создавать производные соединения. В течение 1970-х гг. были разработаны квиназолиноны и бензодиазепины как более безопасные альтернативы для замены барбитуратов; к концу 1970-х гг. бензодиазепины стали самой безопасной группой препаратов. Небензодиазепины являются наиболее новыми препаратами (разрабатываются с 1990-х гг. по настоящее время).

Сон — активный процесс, при котором функция гипногенных (синхронизирующих) структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации — понижена. К гипногенным зонам относят ряд структур таламуса, гипоталамуса и каудальных отделов ретикулярной формации. Под влиянием снотворных средств изменяется взаимодействие этих двух систем в пользу гипногенной.

Структура сна

Выделяют две фазы: медленноволнового (ортодоксального) и быстроволнового (парадоксального) сна. Фаза медленноволнового сна составляет 75–80%, а быстроволнового 20–25% от общей продолжительности сна. Медленный сон (медленноволновый, ортодоксальный, NREM–Non-rapid eye movement sleep) поддерживается синхронизирующей системой таламуса, переднего гипоталамуса и серотонинергическими нейронами ядер шва. В фазе ортодоксального сна в пределах физиологических границ снижаются тонус скелетных мышц, температура тела, АД, частота дыхания и сердечных сокращений, усиливаются анаболические процессы: синтез АТФ, рибонуклеиновой кислоты (РНК), белков, секреция гормона роста, пролактина, мелатонина. Преобладает тонус парасимпатической нервной системы. Быстрый сон (быстроволновый, парадоксальный, REM (rapid eye movement sleep)-сон) регулируется ретикулярной формацией заднего мозга. Характерны полное расслабление скелетных мышц, быстрые движения глаз, учащение дыхания, пульса, небольшой подъем АД. Во время быстрого сна отмечаются сновидения. Возрастает секреция

адреналина и глюкокортикоидов, повышается тонус симпатической нервной системы. Дефицит медленного сна сопровождается усталостью, тревогой, раздражительностью, снижением умственной работоспособности, двигательной неуравновешенностью. Недостаточная продолжительность быстрого сна приводит к трудностям в решении межличностных и профессиональных проблем, возбуждению, неврозам.

Причины нарушений сна: физиологические (нарушение нормального биоритма), психологические (эмоции), патологические (депрессия, бред, галлюцинации, страх), фармакологические (психостимуляторы, антидепрессанты, стероиды и др.), идиопатические (без видимых причин).

Виды нарушений сна: пресомнические (нарушен процесс засыпания), интрасомнические (поверхностный сон, частые пробуждения), постсомнические (раннее пробуждение), нарушения структуры сна, десинхронизация сна при авиаперелетах, при вынужденном продолжительном бодрствовании.

Классификация.

I. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов.
  А. Производные бензодиазепина.
    1. Средней продолжительности действия.
      • T½ — 12–18 ч.
        ◊ Лоразепам (Лорафен♠, ативан℘).
        ◊ Оксазепам (Нозепам♠, Тазепам♠).
        ◊ Темазепам (ресторил℘).
      • T½ — 24 ч.
        ◊ Нитразепам (Радедорм 5♠, эуноктин℘).
        ◊ Флунитразепам (Рогипнол♠).
    2. Длительного действия (T½ — 30–40 ч и более).
      • Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам♠, Элзепам♠).
      • Диазепам (Сибазон♠, седуксен℘, Реланиум♠).
  Б. Небензодиазепиновые соединения (Z-препараты).
    – Производное циклопирролона.
      • Зопиклон (Имован♠).
    – Производное имидазопиридина.
      • Золпидем (Ивадал♠).
    – Производное пиразолопиримидина.
      • Залеплон (Анданте♠).
II. Агонисты мелатониновых рецепторов.
  • Мелатонин (Мелаксен♠).
  • Рамелтеон (розерем℘).
III. Антагонисты H_1-рецепторов — производные этаноламина.
  • Доксиламин (Донормил♠).
IV. Антагонисты орексиновых рецепторов.
  • Суворексант (Белсомра♠).
V. Разные средства со снотворным эффектом.
    1. Гетероциклические соединения с наркотическим типом действия — производные барбитуровой кислоты.
      • Фенобарбитал (люминал℘).

2. Алифатические соединения.
   - Бромизовал (Бромурал®).
3. Аминокислоты.
   - Глицин (Глицин®).

Особенности препаратов по группам

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

Механизм действия. Бензодиазепины неизбирательно взаимодействуют с разными подтипами бензодиазепиновых рецепторов (их обозначают BZ_1, BZ_2, BZ_3 или соответственно ω_1, ω_2, ω_3), которые являются частью макромолекулярного комплекса. Этот комплекс включает $ГАМК_А$-рецепторы, чувствительные к γ-аминомасляной кислоте (ГАМК), бензодиазепиновые и барбитуровые рецепторы, а также ионофоры Cl^- (рис. 1.5). ГАМК снижает возбудимость нейронов, связываясь с $ГАМК_А$-рецепторами. $ГАМК_А$-рецептор — гетеромерный белковый комплекс, расположенный в синапсах нейронов и состоящий из пяти субъединиц. $ГАМК_А$-рецепторы, образуя различные комбинации подтипов субъединиц, обладают различными свойствами, распределением в головном мозге, фармакологическими и клиническими эффектами. Кроме того, подтипы $ГАМК_А$-рецепторов по-разному распределены в различных областях головного мозга. Активация бензодиазепинами разных подтипов $ГАМК_А$-рецепторов может привести к различным фармакологическим эффектам. $ГАМК_А$-рецепторы содержат ионные каналы, которые пропускают ионы Cl^- через клеточные мембраны внутрь нейронов.

Бензодиазепины прикрепляются в области границы α- и γ-субъединиц $ГАМК_А$-рецепторов. После связывания бензодиазепиновый лиганд замыкает $ГАМК_А$-рецептор в такую конформацию, при которой он имеет большее сродство к нейромедиатору ГАМК. При этом учащается открытие ионных каналов, через которые ионы Cl^- поступают сквозь клеточные мембраны внутрь нейронов. Возникает гиперполяризация постсинаптической мембраны и устойчивость нейронов к возбуждению. Тормозящее действие ГАМК потенцируется, что приводит к снотворному и анксиолитическому эффектам. Помимо этого, различные бензодиазепины могут иметь различное сродство к бензодиазепиновым рецепторам с различной комбинацией субъединиц.

Снотворный эффект обусловлен влиянием препаратов на бензодиазепиновые рецепторы лимбической системы и ее связи с другими отделами головного мозга, обеспечивающими циклическую смену бодрствования и сна, в меньшей степени — ретикулярной формации. Большое количество бензодиазепиновых рецепторов находится в лимбической системе (анксиолитический эффект); стволе и коре головного мозга (противосудорожный эффект); спинном мозге (миорелаксирующий эффект), мозжечке (атаксический эффект).

Фармакологические эффекты.

- Снотворный, противотревожный (анксиолитический), седативный, противосудорожный, центральный миорелаксирующий, потенцирующий.

Уменьшают возбудимость нейронов в подкорковых областях головного мозга, мозжечке, коре и других отделах ЦНС. Угнетают условные и полисинаптические спинномозговые рефлексы, уменьшают количество пробуждений во время сна, увеличивают глубину и продолжительность сна. Усиливают и пролонгируют действие средств для наркоза, нейролептиков, транквилизаторов.

Нитразепам (Радедорм®, эуноктин®)

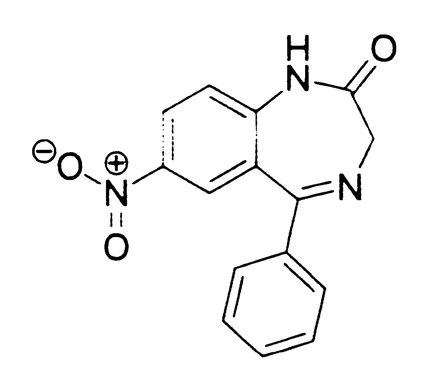


Рис. 5.1. 1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он

Производное бензодиазепина средней продолжительности действия.

- Биодоступность — 80%. Максимальная концентрация в крови — через 2–3 ч; снотворный эффект наступает через 30–45 мин и длится 6–8 ч. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.
- Подвергается биотрансформации в печени путем восстановления нитрогруппы и последующего ацетилирования с образованием неактивных ацетилпроизводных. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, около 5% — в неизмененном виде. T½ — 16–48 ч. Назначают внутрь за 30 мин до сна.

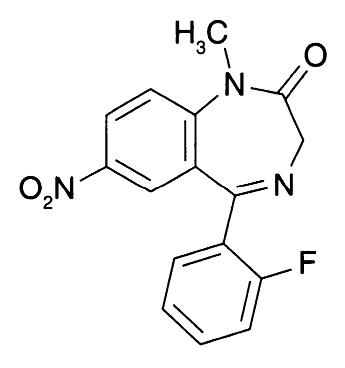


Рис. 5.2. 5-(2-Фторфенил)-1,3-дигидро-1-метил-7-нитро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-он

Флунитразепам (Рогипнол®)

- Бензодиазепин средней продолжительности действия, по структуре и действию близок к нитразепаму (дополнительно содержит атом фтора и группу CH_3). Снотворный эффект продолжается 6–8 ч. Биодоступность — 70–90%. Максимальная концентрация в крови — через 0,75–2,00 ч. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.
- Метаболизм — в печени (10–15% при первом прохождении). Выводится преимущественно почками, а также с желчью. T½ — 16–35 ч. Назначают внутрь (за 30 мин до сна), внутримышечно, внутривенно.

Небензодиазепиновые соединения (Z-препараты)

Механизм действия. Выявлена гетерогенность бензодиазепинового рецептора и определены локализация и функции его основных подтипов: ω_1, ω_2 и ω_5. Подтип ω_1 расположен преимущественно в кортикальной и субкортикальной областях и ответствен за появление собственно гипнотического действия, подтипы ω_2 и ω_5 локализируются главным образом в спинном мозге и периферических тканях и связаны с возникновением других эффектов (миорелаксирующего, антиконвульсивного и др.). Z-препараты отличаются наибольшей степенью селективности в отношении ω бензодиазепинового рецептора: био-

логический субстрат действия — подтип ω_1 бензодиазепинового рецептора, который связан с появлением гипнотического эффекта. По сравнению с бензодиазепиновыми снотворными Z-препараты имеют значительно более высокий профиль безопасности с меньшей вероятностью развития феноменов привыкания, зависимости, когнитивной и поведенческой токсичности. Противосудорожный, миорелаксирующий, анксиолитический эффекты практически отсутствуют.

Фармакологические эффекты.

Укорачивают время засыпания, уменьшают число ночных пробуждений, увеличивают продолжительность сна, улучшают качество сна.

Зопиклон (Имован♠)

- Производное циклопирролона. Максимальная концентрация в крови — через 1–3 ч. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Сон наступает в течение 20–30 мин после приема и продолжается 6–8 ч.
- Биотрансформация — в печени с образованием N-оксида и N-диметила зопиклона. Выводится преимущественно в виде метаболитов почками (80%), с желчью (16%). T½ этих метаболитов почками составляет 4,5 и 7,4 ч соответственно, неизмененного зопиклона — 5 ч. Назначают внутрь за 30 мин до сна.

Рис. 5.3. 6-(5-Хлор-2-пиридинил)-6,7-дигидро-7-оксо-5Н-пирроло[3,4-β]пиразин-5-иловый эфир 4-метил-1-пиперазинкарбоновой кислоты

Золпидем (Ивадал♠)

Рис. 5.4. N,N,6-Триметил-2-(4-метилфенил)имидазоло[1,2-α]пиридин-3-ацетамид (и в виде тартрата)

- Производное имидазопиридина. Биодоступность — 70%, максимальная концентрация в крови — через 0,5–3,0 ч. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Сравнительная характеристика золпидема и нитразепама представлена в табл. 5.1.
- Метаболизм — в печени. Выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов почками (56%) и с желчью (37%). T½ — 1,4–4,5 ч. Назначают внутрь за 20–30 мин до сна.

Таблица 5.1. Сравнительная характеристика производных бензодиазепина и небензодиазепиновых агонистов бензодиазепиновых рецепторов

Параметр	Нитразепам	Золпидем
Механизм действия	++	++
Нарушение структуры сна	++	+/–
Анксиолитическое действие	++	+/–
Мышечно-расслабляющее действие	++	+/–
Противосудорожное действие	++	+/–
Наркогенный потенциал	+	+
Усиление синдрома ночного апноэ	+/++	+
Период полуэлиминации	16–48 ч	До 3 ч

Показания: нарушения сна (трудность засыпания, частые ночные и/или ранние утренние пробуждения), в том числе ситуационная, кратковременная, хроническая бессонница; вторичные нарушения сна при психических расстройствах.

Побочные эффекты: сонливость, атаксия, головокружение, головная боль, гастроинтестинальные симптомы, горький или металлический привкус во рту (зопиклон), диспепсия, антероградная амнезия. Дополнительные побочные эффекты производных бензодиазепина см. «Транквилизаторы».

Противопоказания: тяжелая дыхательная недостаточность, синдром ночного апноэ, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет). Дополнительные противопоказания производных бензодиазепина см. «Транквилизаторы».

В качестве антидота при остром отравлении агонистами бензодиазепиновых рецепторов применяют флумазенил.

Флумазенил (Анексат♠)

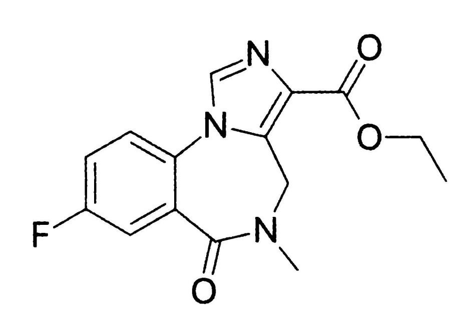


Рис. 5.5. Этил-8-фтор-5,6-дигидро-5-метил-6-оксо-4H-имидазо[1,5-α][1,4]бензодиазепин-3-карбоксилат

Механизм действия. Конкурентно блокирует бензодиазепиновые рецепторы и снимает центральные психомоторные эффекты веществ; нейтрализует снотворно-седативное действие и восстанавливает самостоятельное дыхание и сознание. Обладает по отношению к бензодиазепиновым рецепторам слабой внутренней агонистической активностью и оказывает противосудорожное действие. В дозе 1,5 мг флумазенил занимает 50% рецепторов бензодиазепина, а 15 мг — полностью блокирует бензодиазепиновый аллостерический центр в рецепторном комплексе.

- Производное имидазобензодиазепина. Интенсивно распределяется во внесосудистом пространстве.

- Подвергается интенсивному метаболизму в печени. Основным неактивным метаболитом является карбоновая кислота. Выводится почками (90–95%) и с желчью (5–10%). T½ — 40–80 мин. Назначают внутривенно (болюсно или инфузионно).

Агонисты мелатониновых рецепторов

Механизм действия. Гормон эпифиза мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) образуется в клетках эпифиза (пинеалоцитах) из серотонина, в связи с чем его можно отнести к производным аминокислот (триптофана). Максимальное количество гормона продуцируется ночью, при понижении интенсивности световой стимуляции сетчатки глаза синтез его возрастает. Выражено нормализующее влияние на суточный ритм (особенно на сон) при резком изменении временных поясов (например, при авиаперелетах на большие расстояния). Этот эффект мелатонина проявляется при его взаимодействии со специфическими мелатониновыми рецепторами типов 1 и 2, находящимися в ЦНС. Активация мелатониновых рецепторов связана с ингибированием аденилатциклазы и уменьшением внутриклеточного уровня цАМФ. Изменяя активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина, увеличивают концентрацию ГАМК и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе.

Фармакологические эффекты.

- Нормализуют циркадные ритмы.
- Регулируют цикл «сон–бодрствование». Эффект обусловлен адаптацией гормональной активности эпифиза к быстрой смене часовых поясов.

Мелатонин (Мелаксен♣)

- По химической структуре близок к серотонину (5-гидрокситриптамину) и мексамину (является О-метилированным и N-ацетилированным производным серотонина). Биодоступность составляет 15% (уровень пресистемного метаболизма — 85%).
- Метаболизм — в печени. Выводится почками: 90% — в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов 6-гидроксимелатонина, 2–10% — в неизмененном виде. T½ составляет 45 мин. Назначают внутрь.
- Как самостоятельное средство лечения бессонницы применение препарата ограничено в силу низкой его эффективности.

Рис. 5.6. N-[2-(5-Метокси-1Н-индол-3-ил)этил]ацетамид

Показания: расстройства сна, в том числе обусловленные нарушением ритма «сон–бодрствование», такие как десинхроноз (резкая смена часовых поясов).

Побочные эффекты: сонливость, головокружение.

Противопоказания: аутоиммунные заболевания, печеночная и /или почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

Рис. 5.7. N-[2-[8S)-1.6.7.8-тетрагидро-2H-индено[5.4-b]фуран-8-ил]этил-пропанамид

Рамелтеон (розерем℘)

- Синтетический аналог мелатонина.
- Метаболизируется в печени. Один из метаболитов является агонистом мелатониновых рецепторов, но уступает по эффективности исходному соединению. T½ — 1–3 ч, активного метаболита — 5 ч. Назначают внутрь.

Антагонисты H_1-рецепторов

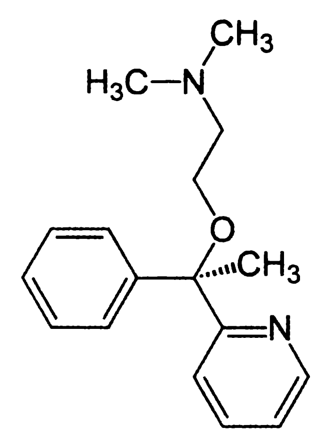


Рис. 5.8. N,N-Диметил-2-[1-фенил-1-(2-пиридинил)этокси]этанамин

Доксиламин (Донормил♣)

- **Механизм действия.** Блокирует H_1-рецепторы и М-ХР в ретикулярной формации. Сокращает время засыпания, общую продолжительность ночных пробуждений, не изменяет фазы сна, ослабляет возвратную инсомнию, возникающую после прекращения приема других снотворных средств.
- Производное этаноламина. Максимальная концентрация в крови — через 2 ч. Проникает через гистогематические барьеры (включая ГЭБ). Длительность действия — 6–8 ч.
- Подвергается биотрансформации в печени. Выводится почками (60% — в неизмененном виде) и частично — с желчью. T½ — 10 ч. Назначают внутрь.

Показания: инсомния.

Побочные эффекты: сухость кожи и слизистых оболочек, повышение ВГД, обстипация, задержка мочеиспускания, тахикардия.

Противопоказания: закрытоугольная глаукома, атония кишечника, мочевого пузыря, аденома предстательной железы, период грудного вскармливания.

Антагонисты орексиновых рецепторов

Появление этой группы снотворных средств связано с открытием системы эндогенных нейропептидов — орексинов (орексин А и орексин Б) и их рецепторов (OX1R и OX2R). Нейроны, продуцирующие орексины, локализуются в гипоталамусе. Оба орексина синтезируются из общего прекурсора (препро-орексина). Орексин А длиной в 33 аминокислоты и имеет две дисульфидные связи (Cys6–Cys12, Cys7–Cys14), необходимые для его функционирования. Орексин Б — прямая цепочка из 28 аминокислот. Орексин А имеет примерно одинаковую аффинность к обоим рецепторам, в то время как Орексин Б реагирует в основном с OX2 и в 5 раз слабее Орексина А. Орексины играют

важнейшую роль в поддержании процесса бодрствования. Недостаточность их вызывает состояние нарколепсии (гиперсонливость и другие симптомы). Подавление активирующего действия орексинов блокаторами их рецепторов дает снотворный эффект.

Механизм действия. Орексиновая нейропептидная сигнальная система является основным механизмом, обеспечивающим состояние бодрствования.

Суворексант запускает физиологический процесс перехода мозга от состояния бодрствования ко сну путем обратимого блокирования связывания нейропептидов бодрствования (орексинов А и Б) с рецепторами OX1R и OX2R, тем самым подавляя поддержание бодрствования (рис. 5.9).

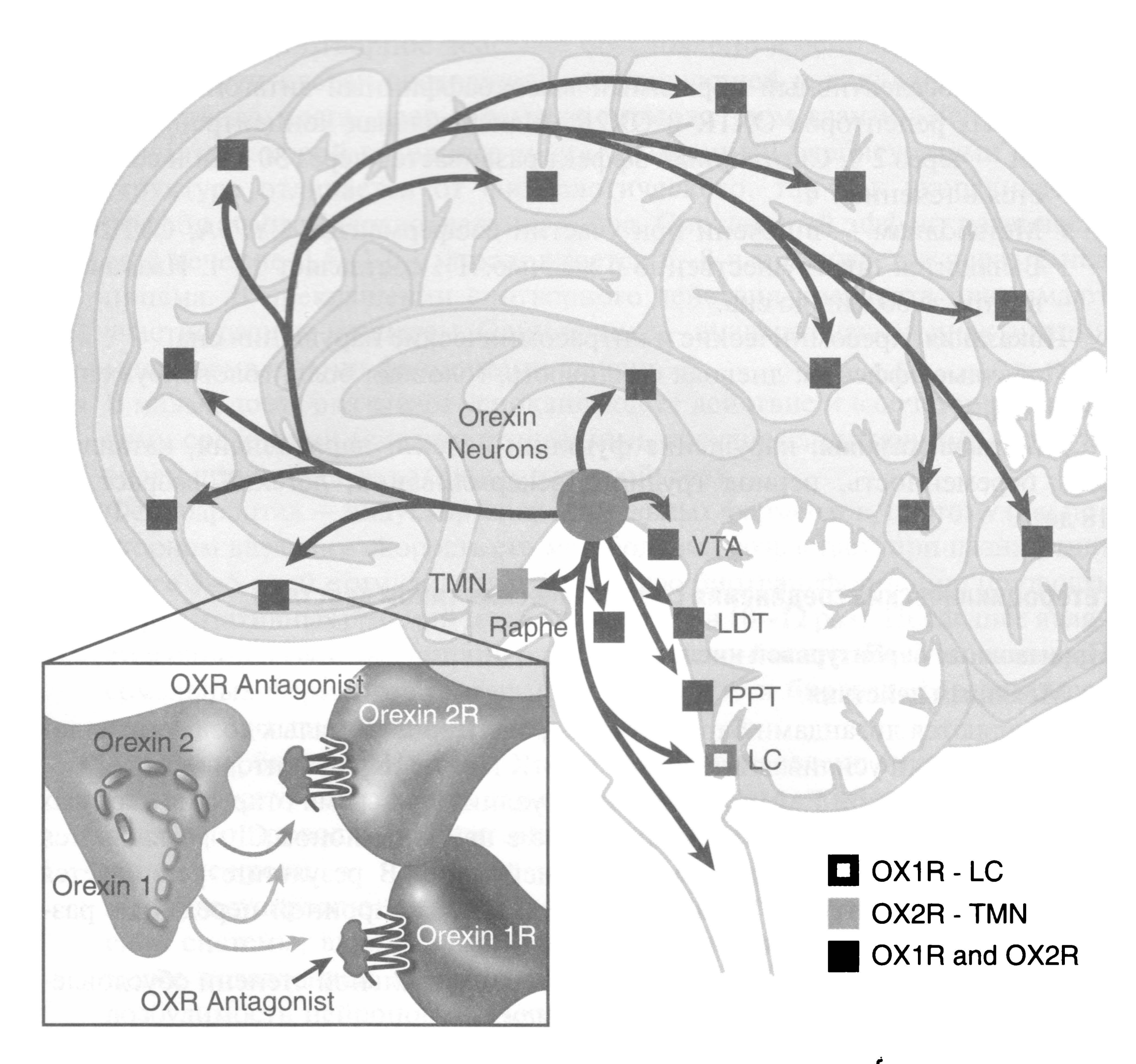


Рис. 5.9. Механизм действия антагонистов орексиновых рецепторов (Bigal M.E. et al., 2013): LC — голубое пятно (норадреналинергическое); LDT — латеродорсальное тегментальное ядро (холинергическое); PPT — педункулопонтинное ядро покрышки (холинергическое); Raphe — ядра шва (серотонинергические); TMN — туберо-маммилярное ядро (гистаминергическое); VTA — вентральная область покрышки (дофаминергическое)

Суворексант (Белсомра®)

Рис. 5.10. [5-Метил-2-(2Н-1.2.3-триазол-2-ил)фенил][(7R)-4-(7-метил-5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)-1.4-диазепан-1-ил]метанон

- Высокоселективный обратимый высокоаффинный антагонист орексиновых рецепторов OX1R и OX2R. Максимальная концентрация в крови — через 2 ч. Снотворный эффект развивается через 30 мин и сохраняется в течение 7 ч.
- Метаболизм — в печени при участии изоферментов CYP3A, CYP2C19. Выводится преимущественно с желчью. T½ составляет 12 ч. Назначают внутрь за 30 мин до сна.

Показания: пресомнические и интрасомнические нарушения сна.

Побочные эффекты: дневная сонливость, головная боль, головокружение, диспепсия.

Противопоказания: нарушение функции печени, нарколепсия, катаплексия, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

Гетероциклические соединения с наркотическим типом действия

Производные барбитуровой кислоты

Механизм действия.

- Являются лигандами барбитуровых рецепторов. В малых дозах они аллостерически усиливают действие ГАМК на ГАМК$_А$-рецепторы.
- При активации ГАМК$_А$-рецепторов удлиняется время открытия хлорных каналов, увеличивается поступление в нейроны ионов Cl^-, развиваются гиперполяризация и торможение нейронов. В результате усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС.
- Седативный и снотворный эффекты в значительной степени обусловлены их ГАМК-миметическим действием.
- Взаимодействуя с мембраной нейронов и изменяя ее физико-химические свойства, могут также нарушать функцию и других ионных каналов (натриевых, калиевых, кальциевых), проявлять антагонизм в отношении возбуждающих медиаторов (глутамата и др.): тормозят глутаматер-

гическую нейротрансмиссию, особенно опосредованную глутаматными α-амино-5-метилизоксазол-4-пропионат-рецепторами.

- Подавляют ретикулярную формацию среднего мозга, что способствует наступлению сна. Угнетают также гипногенную систему заднего мозга, отвечающую за быстрый сон. В итоге преобладает синхронизирующее влияние на кору больших полушарий системы медленного сна — таламуса, переднего гипоталамуса и ядер шва.

Фармакологические эффекты (на примере фенобарбитала).

Препарат оказывает неселективное угнетающее влияние на ЦНС: подавляет сенсорные зоны коры головного мозга, снижает двигательную активность и вызывает сонливость, седативное действие и сон.

- Седативно-снотворное действие обусловлено в основном угнетением активности клеток восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга, ядер таламуса, торможением взаимодействия этих структур с корой головного мозга. Вызванный барбитуратами сон по структуре отличается от физиологического, так как укорачивается фаза быстрого (парадоксального) сна. Снотворный эффект развивается в течение 0,5–1,0 ч, продолжается 6–8 ч и снижается через 2 нед приема. В прекращении снотворного действия препарата принимают участие разные процессы. Один из них — энзиматическая инактивация микросомальными ферментами печени.
- В малых дозах оказывает успокаивающее действие и в сочетании с другими средствами (спазмолитическими, сосудорасширяющими) эффективен при нейровегетативных расстройствах.
- Фенобарбитал — индуктор микросомальных ферментов, поэтому при повторном введении скорость его метаболизма возрастает: при назначении более 3–5 дней стимулирует собственную биотрансформацию (скорость ферментативных реакций может возрастать в 10–12 раз). Последнее является одной из важных причин развития толерантности. Индукция микросомальных ферментов сказывается на скорости биотрансформации соединений из других химических групп.
- Антигипербилирубинемическое действие обусловлено индукцией фермента глюкуронилтрансферазы, регулирующего конъюгацию билирубина, что приводит к снижению концентрации свободного билирубина в плазме крови.
- Противосудорожное действие обусловлено активацией ГАМК-ергической системы, влиянием на потенциалзависимые натриевые каналы, а также подавлением активности глутамата и др. Фенобарбитал снижает возбудимость нейронов эпилептогенного очага и препятствует возникновению и распространению импульсов. Он блокирует высокочастотные повторные разряды нейронов (вследствие влияния на ток ионов Na^+). Барбитураты также повышают порог электростимуляции двигательных зон коры головного мозга.

Фенобарбитал (люминал®)

- Производное барбитуровой кислоты. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Биодоступность составляет 80%, максимальная концентрация в крови — через 1–2 ч.
- Метаболизм — в печени при участии микросомальных ферментов с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Выводится почками в виде глюкуронидов и в неизмененном виде (25–50%). $T_{1/2}$ — 53–118 ч (в среднем 79 ч). Назначают внутрь.

Показания: эпилепсия, хорея, спастический паралич, гемолитическая болезнь, неврозоподобные состояния (в составе комбинированных средств).

Рис. 5.11. 5-Этил-5-фенил-2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрион

Побочные эффекты: привыкание, лекарственная зависимость (психическая и физическая), синдром отмены, кумуляция; сонливость, кошмарные сновидения (нарушение структуры сна), атаксия, гиперкинезия (у детей), нарушение процесса мышления, парадоксальная реакция (бессонница) — особенно у детей, пожилых, эффект последействия (астения, ощущение разбитости, вялости, снижение психомоторных реакций и концентрации внимания); агранулоцитоз, тромбоцитопения и мегалобластная анемия (при длительном применении), брадикардия, гипотензия, сосудистый коллапс; тошнота, рвота, запор; аллергические реакции, в том числе эксфолиативный дерматит (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз); тератогенное действие; при длительном применении: поражение печени (желтушность склер или кожи), дефицит фолатов, гипокальциемия, остеомаляция, нарушение либидо, импотенция.

Противопоказания: манифестирующая или латентная порфирия в анамнезе (усиление симптомов за счет индукции ферментов, ответственных за синтез порфирина); выраженная анемия; респираторные заболевания, сопровождающиеся одышкой или обструкцией дыхательных путей; печеночная и/или почечная недостаточность; миастения; алкоголизм; беременность (особенно I триместр), период грудного вскармливания; аллергические реакции в анамнезе.

Отличие производных бензодиазепина от барбитуратов: в меньшей степени изменяют структуру сна; обладают большей широтой терапевтического действия, поэтому меньший риск отравления; менее выражена индукция микросомальных ферментов печени; меньший риск развития лекарственной зависимости (табл. 5.2).

Отравление барбитуратами

Причины: в 85% случаев на прием снотворных человека толкает стремление самостоятельно и безболезненно уйти из жизни.

Подобные желания возникают на фоне серьезных психоэмоциональных травм, неизлечимой патологии, обострения заболеваний, сложных жизненных ситуаций, неразделенной любви. Попытки самоубийства оканчиваются наиболее тяжелыми отравлениями, так как объем принятого препарата

многократно превышает терапевтическую дозу. Неправильная доза обычно становится результатом неграмотного самолечения. Для того чтобы усилить и ускорить действие, человек принимает таблетки в количестве, в 2–3 раза превышающем максимально допустимое. Случаи ятрогении крайне редки. Почечная или печеночная недостаточность приводит к замедлению темпов метаболизма и элиминации препарата. При ежедневном приеме происходит кумуляция препарата.

Прием 1 г однократно у взрослых вызывает отравление. Летальная доза — более 2 г.

Таблица 5.2. Сравнительная характеристика барбитуратов и бензодиазепинов

Параметр	Бензодиазепины	Барбитураты
Влияние на структуру сна (уменьшение REM-фазы — фазы быстрого сна)	Умеренное	Значительное
Широта терапевтического действия	Значительная	Небольшая
Привыкание	Развивается медленно	Развивается быстро
Лекарственная зависимость	+	++
Индукция микросомальных ферментов печени	+	++
Специфический антагонист	Флумазенил	Нет

Симптомы острого отравления.

Первая стадия: вялость, заторможенность, сонливость, реакции на сильные раздражители и сухожильные рефлексы сохранены, дыхание глубокое, замедленное, ритмичное, пульс и АД в норме.

Вторая стадия: коматозное состояние, отсутствует реакция на болевые и звуковые раздражители, гипорефлексия, мышечная гипотония, зрачки расширены, реакция на свет сохранена, дыхание поверхностное, тоны сердца приглушены, пульс слабого наполнения, тахиаритмия, АД снижено, олигурия.

Третья стадия: глубокая кома, отсутствие реакции на раздражители, арефлексия, бледность и цианоз кожи, патологическое дыхание Чейна–Стокса, тоны сердца глухие, пульс нитевидный, коллаптоидное состояние, преренальная анурия, гипотермия. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Лечение заключается в ускорении выведения препарата из организма и поддержании жизненно важных функций. Если введенный барбитурат полностью не всосался из ЖКТ, делают промывание желудка, дают сорбенты (активированный уголь), солевые слабительные. Для ускорения элиминации уже всосавшегося вещества применяют гемодиализ (элиминация повышается в 40–50 раз), гемосорбцию, перитонеальный диализ; при сохраненной функции почек проводится форсированный диурез (водная нагрузка и внутривенное введение осмотических диуретиков или фуросемида). Для коррекции электролитного состава и pH крови внутривенно вводят калия хлорид и натрия гидрокарбонат, который устраняет ацидоз и ускоряет выведение барбитуратов из крови. Натрия гидрокарбонат создает в первичной моче щелочную среду, при этом фенобарбитал как слабая кислота диссоциирует на ионы, утрачивает

растворимость в липидах и способность к реабсорбции. Его элиминация ускоряется в 8–10 раз. При легких формах отравления в качестве антидотной терапии применяется аналептик бемегрид: внутривенно вводят 5–10 мл 0,5% раствора, при недостаточном эффекте или его отсутствии инъекции повторяют с промежутками 2–3 мин до восстановления рефлексов, углубления или полной нормализации дыхания, нормализации пульса и АД. При тяжелом отравлении применение бемегрида противопоказано, так как возможны судороги, а также повышение потребности головного мозга в кислороде. В этом случае проводится искусственная вентиляция легких. Проводится посимптомная терапия, направленная на устранение тяжелых нарушений со стороны сердца, почек, легких.

Алифатические соединения

Рис. 5.12. N-(Аминокарбонил)-2-бром-3-метилбутанамид

Бромизовал (Бромурал*)

- Угнетает центральную нервную систему. Усиливает процессы торможения и способствует их концентрации.
- Назначают внутрь за 30 мин до сна.

Показания: бессонница, неврозы, неврозоподобные состояния, хорея.

Побочные эффекты: явления бромизма (дизартрия, конъюнктивит, ринит, кожная сыпь, кашель, тахикардия).

Противопоказания: острая порфирия, почечная, печеночная, дыхательная недостаточности, беременность, период грудного вскармливания.

Аминокислоты

Рис. 5.13. Аминоуксусная кислота (аминоэтановая кислота)

Глицин

- Является регулятором обмена веществ, нормализует и активирует процессы защитного торможения в ЦНС, уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность, облегчает засыпание, нормализует сон. Обладает ГАМК-ергическим, α_1-адреноблокирующим, антиоксидантным, антитоксическим действием; регулирует деятельность рецепторов к N-метил-D-аспартату.
- Проникает в большинство биологических жидкостей и тканей организма, в том числе в головной мозг, метаболизируется до воды и углекислого газа и не накапливается в тканях. Назначают сублингвально, трансбуккально за 30 мин до сна.

Показания: нарушения сна; психоэмоциональное напряжение в стрессовых ситуациях; функциональные и органические заболевания нервной системы, сопровождающиеся повышенной возбудимостью, эмоциональной нестабильностью; неврозы, неврозоподобные состояния; вегетососудистая дистония.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции.

6. НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотические (опиоидные) анальгетики — (от греч. *algos* — «боль» и *an* — отрицание) — это ЛС, которые оказывают обезболивающее действие за счет стимуляции опиоидных рецепторов. Природным источником наркотических анальгетиков является опий (от греч. *opos* — «сок») — высохший млечный сок снотворного мака (*Papaver somniferum*). Термин «наркотик» произошел от греческого слова *narkotikos*, означающего «онемение» или «ступор».

Для наркотических анальгетиков, в отличие от ненаркотических, характерны:

- выраженная анальгетическая активность;
- эйфория, физическая и психическая зависимость;
- угнетение дыхания;
- привыкание;
- абстинентный синдром.

Первая ссылка на опиум встречается в трудах древнегреческого философа Теофраста в III в. до н.э. Арабские торговцы завезли опиум на Восток, где его использовали в основном для борьбы с дизентерией. В 1806 г. ганноверский фармацевт Ф. Сертурнер впервые выделил путем кристаллизации морфин. Название алкалоида дано по имени Морфея — древнегреческого крылатого бога сна, сына Гипноса (от греч. *morphe* — «форма», так как бог являлся в сновидениях в образах людей, животных и природных стихий). В 1832 г. французским химиком П. Робике был открыт кодеин (от греч. *kodeia* — «маковая головка»). В 1948 советский химик И.Н. Назаров изобрел тримеперидин (Промедол♠). В 1959 г. немецкий химик П. Янссен синтезировал фентанил (применяется с 1960 г.). В 1961 г. М. Левенштейном и Д. Фишманом на основе теоретических работ Х. Блумберга в Онкологическом институте Слоуна–Кеттеринга в Нью-Йорке был получен налоксон и в 1971 г. допущен к клиническому использованию в США. В 1974 г. был получен суфентанил, а в 1984 г. одобрен для внутривенного применения.

Алкалоиды опия по химической структуре представляют собой производные фенантрена и изохинолина (рис. 6.1):

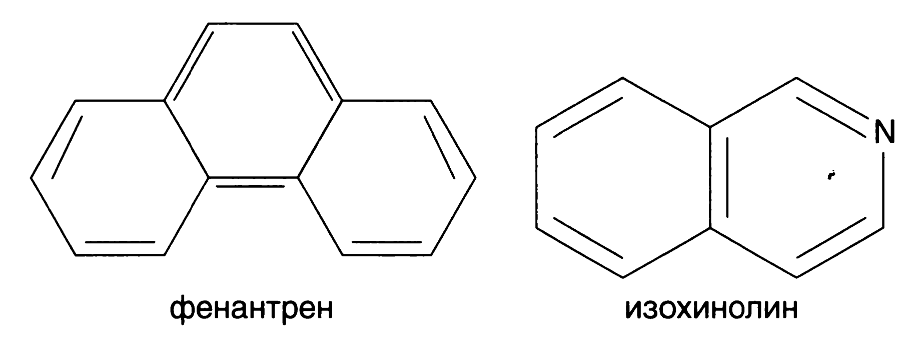


Рис. 6.1. Структурные формулы фенантрена и изохинолина

- производные фенантрена: морфин, кодеин, тебаин (обладают анальгетической активностью);
- производные изохинолина: папаверин, наркотин (Носкапин♠) (проявляют свойства миотропных спазмолитиков и не являются наркотическими анальгетиками).

Пути проведения боли

- Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами (ноцицепторами или алгорецепторами), которые расположены в коже, мышцах, капсулах суставов и внутренних органов, надкостнице и могут стимулироваться механическими, термическими и химическими раздражителями (рис. 6.2).
- Ноцицептивные импульсы распространяются по С- и Аδ-волокнам афферентных нервов и поступают в ЦНС к нейронам задних рогов спинного мозга.
- Далее через систему вставочных нейронов возбуждение распространяется по трем путям.
  1. В передние рога спинного мозга на двигательные мотонейроны. Их возбуждение проявляется быстрым защитным двигательным рефлексом со стороны скелетных мышц.
  2. В боковые рога спинного мозга на вегетативные нейроны симпатического отдела нервной системы, стимуляция которой приводит к функциональной адаптации внутренних органов.
  3. В задние рога спинного мозга по восходящим афферентным трактам к высшим структурам восприятия и оценки боли — стволу головного мозга, ретикулярной формации, таламусу, лимбической системе, коре головного мозга.
- Нейроны задних рогов спинного мозга имеют ключевое значение в восприятии и оценке болевой информации. Их активность находится под контролем супраспинальной антиноцицептивной системы.
- В подкорковых структурах головного мозга (таких как околоводопроводное серое вещество, большое ядро шва, голубое пятно) расположены нейроны, аксоны которых образуют нисходящие тормозные пути, заканчивающиеся на нейронах задних рогов спинного мозга.
- Активация нисходящей тормозной системы приводит к уменьшению выделения ноцицептивных медиаторов (субстанция Р, глутамат и др.) и к снижению активации вставочных нейронов, передающих информацию о боли. Таким образом, активация супраспинальной антиноцицептивной системы вызывает торможение проведения болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга, что приводит к повышению порога болевой чувствительности.

На нейронах околоводопроводного серого вещества, большого ядра шва и задних рогов спинного мозга находятся опиоидные рецепторы — специфические места связывания, с которыми взаимодействуют эндогенные анальгетические пептиды: энкефалины, динорфины и эндорфины.

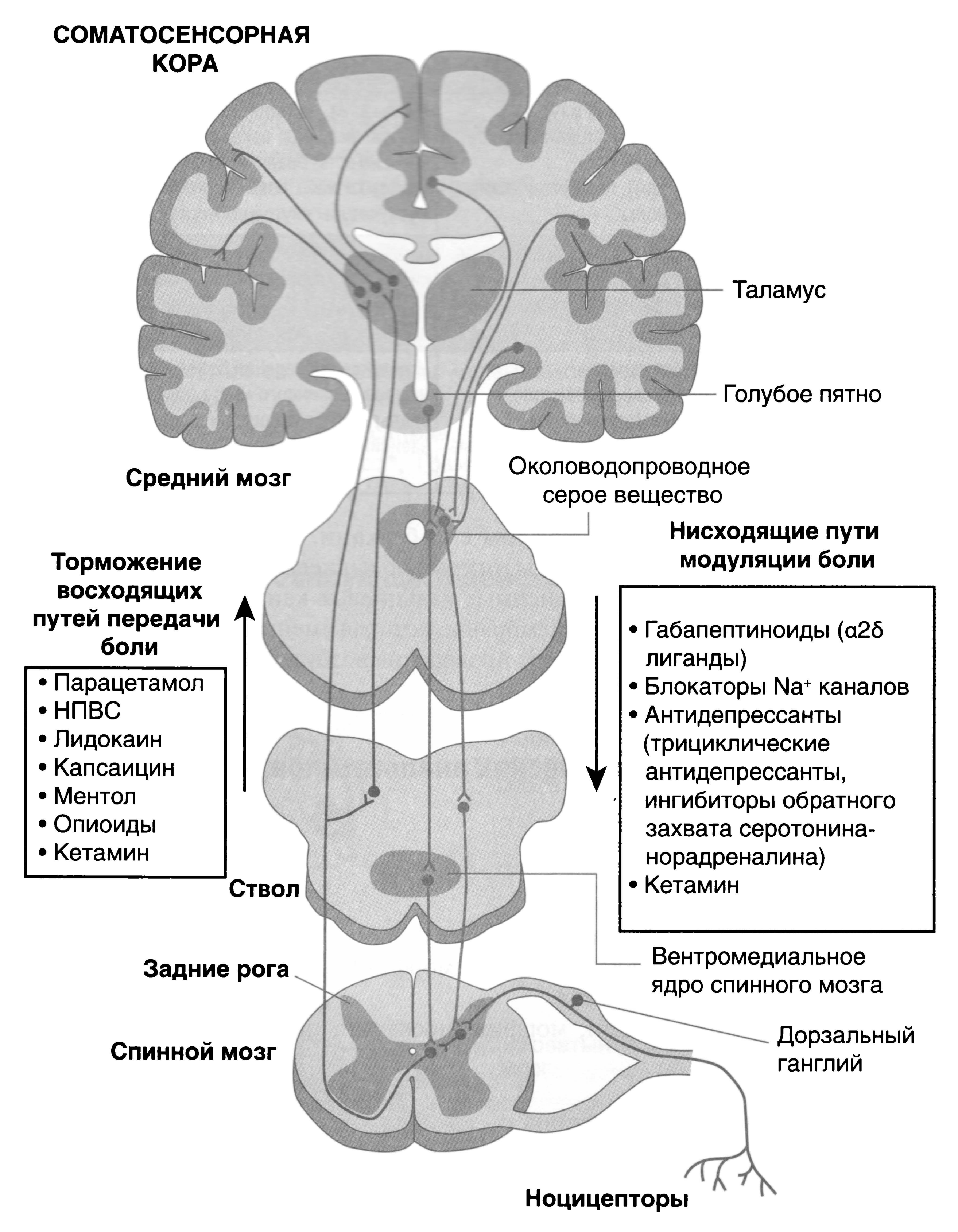


Рис. 6.2. Ноцицептивная и антиноцицептивная системы

Опиоидные рецепторы

Опиоидные пептиды и наркотические анальгетики взаимодействуют с метаботропными опиоидными рецепторами трех типов — μ, ϰ и δ (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Опиоидные рецепторы и эффекты, вызываемые их стимуляцией

Подтип	Локализация	Эффекты, вызываемые стимуляцией
μ	Головной мозг [кора (слои III и IV), таламус, стриосомы, околоводопроводное серое вещество, спинной мозг (студенистое вещество)], периферические чувствительные нейроны	Анальгезия, седация, угнетение дыхательного центра, эйфория, лекарственная зависимость, брадикардия, миоз, снижение моторики ЖКТ, повышение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, гипотермия
δ	Головной мозг (ядро моста, миндалевидное тело, зрительный бугор, глубокие слои коры), периферические чувствительные нейроны	Анальгезия, угнетение дыхательного центра, снижение моторики ЖКТ, гипотензия
κ	Головной мозг (гипоталамус, околоводопроводное серое вещество, ограда), спинной мозг (студенистое вещество), периферические чувствительные нейроны	Угнетение проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия), седация, миоз, физическая зависимость, снижение моторики ЖКТ

Опиоидные рецепторы сопряжены с G-белками. Их активация приводит к ингибированию аденилатциклазы, открытию калиевых каналов (μ, δ) и снижению тока через потенциалзависимые кальциевые каналы (κ). В результате развивается гиперполяризация мембраны, которая уменьшает высвобождение медиаторов и тем самым блокирует проведение возбуждения в различных ноцицептивных путях.

Классификация наркотических анальгетиков и их антагонистов

I. Агонисты.

А. Природные.

– Производные фенантрена.
- Морфин (Морфина гидрохлорид♠).
- Кодеина гидрохлорид℘ (метилморфин℘).

– Смесь алкалоидов опия.
- Омнопон♠ (кодеин, морфин, носкапин, папаверина гидрохлорид, тебаин).

Б. Синтетические.

– Производные пиперидина.
- Фентанил (Фентанила цитрат♠, Фендивия♠).
- Суфентанила цитрат℘ (суфента℘, дсувиа℘).
- Алфентанила гидрохлорид℘ (алфента℘, рапифен℘).
- Ремифентанил (Ултива♠).
- Тримеперидин (Промедол♠).

II. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты.

А. Полусинтетические.

– Производное тебаина.
- Бупренорфин (торгезик℘, Транстек♠).

Б. Синтетические.
- Производные фенантрена.
  - Буторфанол (Морадол♠, Стадол♠).
  - Налбуфин (Налбуфина гидрохлорид♠, нубаин℘).
- Производное бензоморфана.
  - Пентазоцин (лексир℘, фортрал℘).

III. Антагонисты.
- Производные фенантрена.
  - Налоксон (Налоксона гидрохлорид♠, наркан℘).
  - Налтрексон (Вивитрол♠).
  - Налмефен (Ревекс℘, Селинкро♠).

IV. Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидным и неопиоидным).
- Производное циклогексанола.
  - Трамадол (Трамадол♠, Трамал♠).

Механизм анальгезирующего действия наркотических анальгетиков

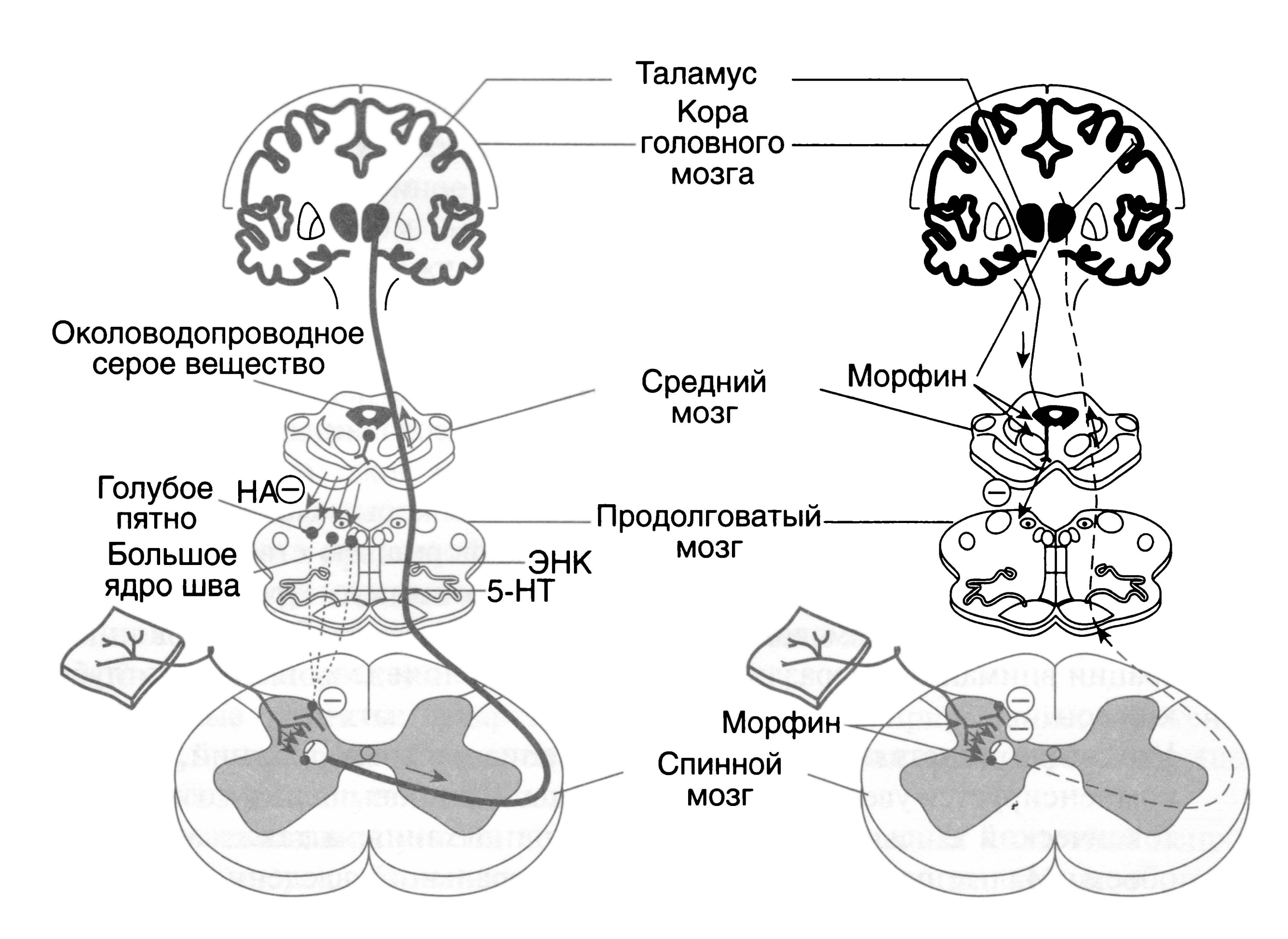


Рис. 6.3. Механизм действия опиоидных анальгетиков (Аляутдин Р.Н. и др., 2020). НА — норадреналин; ЭНК — энкефалин; 5-НТ — серотонин; • — опиоидный рецептор

Препараты угнетают процесс межнейронной передачи болевых импульсов в центральной части афферентного пути (рис. 6.3):

- стимулируют опиоидные рецепторы, оказывают прямое угнетающее влияние на спинальные нейроны, нарушают межнейронную передачу возбуждения на уровне задних рогов спинного мозга;
- уменьшают высвобождение медиаторов (глутамата, субстанции P и др.), принимающих участие в передаче ноцицептивных стимулов;
- нарушают субъективно-эмоциональное восприятие, оценку боли и реакции на нее: угнетают реакцию активации коры головного мозга, а также реакцию лимбической системы, таламуса и гипоталамуса на афферентные импульсы, вызывают состояние эйфории.

Особенности отдельных препаратов

Морфин (Морфина гидрохлорид*)

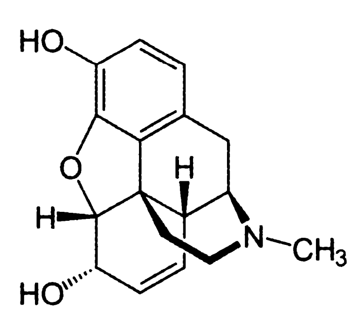


Рис. 6.4. 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-17-метилморфинан-3,6α-диола (в виде гидрохлорида (для парантерального введения) и сульфата (для перорального приема))

- Агонист опиоидных рецепторов (μ>κ=δ). Производное фенантрена. Биодоступность — 25–30% вследствие пресистемной элиминации. Участвует в энтерогепатической циркуляции, проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко. Анальгезирующее действие развивается через 5–15 мин после подкожного или внутримышечного введения и через 20–30 мин после приема внутрь и длится 4–6 ч.
- Метаболизируется в печени с образованием неактивного метаболита — морфин-3-глюкуронида (65–75%) и активного — морфин-6-глюкуронида (0,3–33,0%). T½ — 2–3 ч. Выводится в основном почками. Назначают внутрь, внутривенно, внутримышечно, подкожно.

Действие морфина на центральную нервную систему.

- Анальгезирующее: не сопровождается потерей сознания или нарушением других видов чувствительности.
- Седативное и снотворное: влияние на нейроны коры головного мозга, на активирующую восходящую ретикулярную формацию ствола головного мозга, а также на лимбическую систему и гипоталамус. Проявляется сонливостью, снижением двигательной активности, ослаблением концентрации внимания, безразличием. При увеличении дозы наступает глубокий сон.
- Угнетение дыхательного центра: урежение частоты дыханий, которое компенсируется увеличением амплитуды. При повышении дозы до субтоксической снижаются ритм и глубина дыхания, а также минутный объем. Малые разовые дозы для парентерального введения (5–10 мг) вызывают урежение и увеличение глубины дыхательных движений, средние и максимальные терапевтические дозы (10–20 мг) обеспечива-

ют дальнейшее урежение и уменьшение глубины дыхания со снижением легочной вентиляции. Токсические разовые дозы (более 20 мг) обусловливают появление периодического дыхания типа Чейна–Стокса и последующую остановку дыхания.

- Противокашлевое и противорвотное: угнетение кашлевого и рвотного центров. Может стимулировать хеморецепторы пусковой зоны (*trigger zone*) рвотного центра и вызывать тошноту и рвоту.
- Гипотермическое (в токсической дозе): угнетение центра теплорегуляции в гипоталамусе и снижение теплопродукции.
- Влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему: уменьшает выделение рилизинг-гормонов, гонадотропинов и адренокортикотропного гормона. вторично подавляет секрецию гонадотропинов, глюкокортикоидов и тестостерона.
- Эйфория (от греч. *eu* — «хорошо», *phero* — «переношу») характеризуется чувством эмоциональной удовлетворенности, устранением страха, тревоги. Возможна дисфория (от греч. *dys* — отрицание, *phero* — «переношу») в виде страха, возбуждения, дискомфорта.
- Миоз: возбуждение центра глазодвигательного нерва.
- Брадикардия: стимуляция центра блуждающего нерва.
- Увеличение секреции антидиуретического гормона и пролактина, что связано со стимуляцией гипоталамуса.

Периферические эффекты.

Угнетение моторики желудка и перистальтики кишечника.

Повышение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов:

- сфинктеров ЖКТ и желчевыводящих путей, мочеточников и мочевого пузыря (спазмогенное действие);
- бронхов.

Угнетение секреции желез желудка, кишечника, поджелудочной железы.

Снижение АД (в высоких дозах угнетение сосудодвигательного центра, высвобождение гистамина — расширение периферических кровеносных сосудов, возбуждение центра блуждающего нерва — брадикардия).

Показания: острый и хронический болевой синдром выраженной интенсивности (травма, ожог, инфаркт миокарда, пред- и послеоперационный периоды, злокачественные новообразования и др.); отек легких (снижает приток венозной крови к правым отделам сердца и постнагрузку на него, угнетает дыхательный центр и оказывает седативное действие; колики (только в комбинации со спазмолитиками); кашель, угрожающий жизни (например, при открытом пневмотораксе).

Побочные эффекты: лекарственная зависимость, привыкание; угнетение дыхания, брадикардия, бронхоспазм; обстипация, снижение диуреза, нарушение оттока мочи; спутанность сознания, зуд, сыпь.

Противопоказания: угнетение дыхания; паралитическая кишечная непроходимость (илеус); абдоминальная боль неясной этиологии, бронхообструктивные заболевания; кахексия, нарушения функций печени и почек; беременность, период грудного вскармливания.

Пролонгированные лекарственные формы морфина

Морфина сульфат (МСТ Континус*, М-Эслон*, Скенан*)

- Болеутоляющий эффект наступает через 2–4 ч, продолжается 12 ч. Эффект первого прохождения через печень — более 50%. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, определяется в грудном молоке.
- Метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов и сульфатов. Выводится преимущественно почками. Назначают внутрь.

Показания: выраженный болевой синдром преимущественно хронического характера (например, при онкологических заболеваниях).

Побочные эффекты, противопоказания — см. «Морфин».

Морфин (морфилонг℘)

Раствор морфина 0,5% (Морфина гидрохлорида*) в 30% водном растворе поливинилпирролидона. Болеутоляющий эффект развивается через 30–40 мин, продолжается 22–24 ч. Назначают внутримышечно.

Показания: выраженный болевой синдром преимущественно хронического характера (например, при онкологических заболеваниях).

Побочные эффекты, противопоказания — см. «Морфин».

Омнопон* (кодеин, морфин, носкапин, папаверина гидрохлорид, тебаин)

Смесь гидрохлоридов алкалоидов опия фенантренового (морфин, кодеин, тебаин) и изохинолинового (папаверин, наркотин) ряда. Уступает морфину по анальгетической активности в 2 раза. В меньшей степени, чем морфин, повышает тонус гладких мышц. Назначают подкожно.

Показания: болевой синдром различной этиологии, в том числе кишечная, желчная, почечная колики.

Побочные эффекты, противопоказания — см. «Морфин».

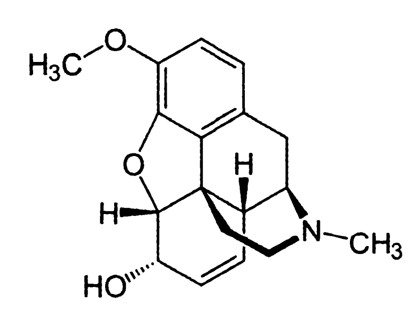


Рис. 6.5. (5-α, 6-α)-7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ол (в виде гидрохлорида или фосфата)

Кодеина гидрохлорид℘ (метилморфин℘)

- Агонист опиоидных рецепторов ($\mu > \varkappa = \delta$). Алкалоид, производное фенантрена, монометиловый эфир морфина. Биодоступность — 50%. Анальгезия развивается через 30–60 мин, продолжительность — 4 ч. Блокада кашлевого рефлекса длится 4–6 ч. Анальгезирующее действие выражено слабее морфина в 6–10 раз, а противокашлевое — слабее в 2 раза (кодеин угнетает кашлевый центр в дозах, не влияющих на дыхательный центр).
- Метаболизм — в печени, 10% путем деметилирования переходит в морфин. T½ — 2,5–4,0 ч. Выводится почками: 5–15% в виде кодеина и 10% в виде морфина и его метаболитов. Назначают внутрь.

Показания: симптоматическое лечение непродуктивного (сухого) кашля. Комбинированные с кодеином препараты и их состав.

- Кодтерпин℘ (кодеин, натрия гидрокарбонат, терпингидрат).
- Пенталгин-Н℘ (кодеин, кофеин, метамизол натрия, напроксен, фенобарбитал).
- Седальгин-нео♠ (кодеин, кофеин, метамизол натрия, парацетамол, фенобарбитал).
- Терпинкод♠ (кодеин, натрия гидрокарбонат, терпингидрат).
- Коделмикст℘ (кодеин, парацетамол).
- Солпадеин Фаст♠ (кофеин, парацетамол).

Тримеперидин (Промедол♠)

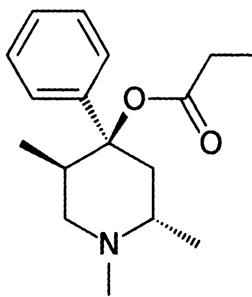


Рис. 6.6. 1,2,5-Триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид

- Агонист опиоидных рецепторов ($\mu > \kappa = \delta$), производное пиперидина. При парентеральном введении анальгезирующее действие развивается через 10–20 мин, достигает максимума через 40 мин и продолжается 2–4 ч. По анальгетической активности в 2–4 раза слабее морфина. Оказывает умеренное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов, мочеточников и в меньшей степени, чем морфин, повышает тонус кишечника и желчевыводящих путей. По сравнению с морфином слабее угнетает дыхательный и рвотный центры. Повышает сократительную способность миометрия и расслабляет шейку матки, применяют для обезболивания и стимуляции родов (препарат выбора).
- Метаболизм — в печени путем гидролиза с образованием меперидиновой и нормеперидиновой кислот с последующей конъюгацией. T½ препарата — 2–4 ч. Выводится с желчью, в небольших количествах — почками. Применяют внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Дополнительные побочные эффекты: тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги.

Фентанил (Фентанила цитрат♠, Фендивия♠)

- Производное пиперидина, быстро перераспределяется из крови и мозга в мышцы и жировую ткань, хорошо проникает в ЦНС, обладает очень высокой липофильностью. Превосходит морфин по анальгетической активности в 100–400 раз. При внутривенном введении анальгезирующий эффект наступает через 1–3 мин, достигает максимума через 5–7 мин и продолжается 20–60 мин, при внутримышечном — через 7–15 мин. Вызывает выраженное (вплоть до остановки дыхания), но непродолжительное угнетение центра дыхания.

Рис. 6.7. N-(1-Фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамид

- Метаболизм — в печени (N-деалкилирование и гидроксилирование), почках, кишечнике и надпочечниках. Т½ — 10–30 мин. Выводится почками (75% — в виде метаболитов и 10% — в неизмененном виде) и с желчью. Назначают внутривенно, внутримышечно.

Дополнительное показание: нейролептанальгезия (в комбинации с дроперидолом).

Побочные эффекты, противопоказания — см. «Морфин».

Фентанил (Дюрогезик®)

- ТТС (пролонгированная лекарственная форма). Диффузия фентанила из пластыря происходит в течение 72 ч, концентрация в сыворотке крови постепенно увеличивается в первые 12–24 ч. Т½ — 17 ч.

Показания: хронический болевой синдром, связанный с онкологическим заболеванием, болевой синдром неонкологического генеза (диабетическая полиневропатия, сирингомиелия и др.).

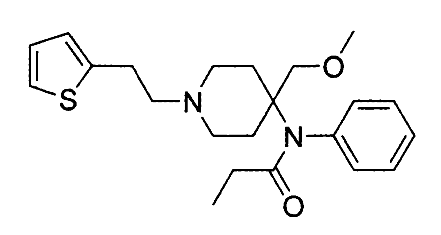


Рис. 6.8. N-[4-(Метоксиметил)-1-(2-тиофуран-2-илэтил)-4-пиперидил]-N-фенилпропанамид

Суфентанила цитрат℘ (суфента℘, дсувиа℘)

- Синтетический аналог фентанила. Структурно отличается от фентанила добавлением метоксиметильной группы на пиперидиновом кольце. В 5–10 раз мощнее фентанила, общее время активного действия не превышает 3 ч; в дозе 12,9 мкг/кг приводит к глубокой анальгезии, 18,9 мкг/кг — через 3 мин человек теряет сознание При эпидуральном введении обезболивающее действие развивается в течение 5–10 мин и продолжается 4–6 ч. Назначают внутривенно, внутримышечно, подкожно, интратекально, эпидурально.
- Метаболизм — в печени до неактивных метаболитов.

Показания: во время операции в комбинации с другими препаратами, введение в наркоз и поддержание наркоза во время обширных хирургических операций, во время или после кесарева сечения.

Алфентанила гидрохлорид℘ (алфента℘, рапифен℘)

Рис. 6.9. N-[1-[2-(4-этил-5-оксо-2-тетразолин-1-ил)этил]-4-(метоксиметил)-4-пиперидинил] пропионанилид

- Синтетический аналог фентанила, действие в 4–10 раз слабее фентанила. Максимальное обезболивающее действие развивается в течение 1–2 мин

после внутривенного введения. Длительность действия в 3 раза меньше, чем фентанила, и зависит от дозы.

- Метаболизм — в печени путем деметилирования до норалфентанила, который затем конъюгируется и выводится с мочой. T½ — 8–32 мин. Назначают внутривенно.

Ремифентанил (Ултива*)

Рис. 6.10. 4-(Метоксикарбонил)-4-[(1-оксопропил)фениламино]-1-пиперидинпропановой кислоты метиловый эфир

- Синтетический анальгетик короткого действия, агонист μ-рецепторов. В 100–200 раз превосходит по мощности морфин. Начало анальгетического эффекта — через 1 мин, максимум — через 2 мин, продолжительность — 5–10 мин.
- Метаболизм — в печени до неактивной формы (карбоксильный метаболит — ремифентаниловая кислота) благодаря гидролизу неспецифическими тканевыми и плазменными эстеразами. T½ препарата — 3–10 мин, метаболита — 2 ч. Выводится почками в виде метаболита. Назначают внутривенно.

Показания: вводный наркоз, обезболивание в раннем послеоперационном периоде.

Противопоказания: проведение эпидуральной и спинальной блокады, беременность, период грудного вскармливания.

Побочные эффекты — см. «Морфин».

Пентазоцин (лексир℘, фортрал℘)

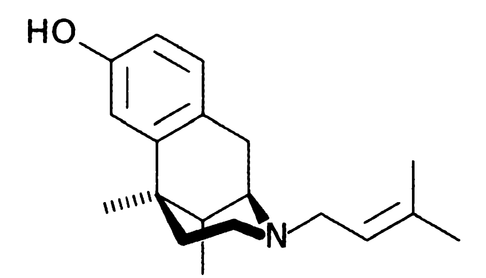


Рис. 6.11. (2α,6α,11R*)-1,2,3,4,5,6-Гексагидро-6,11-диметил-3-(3-метил-2-бутенил)-2,6-метано-3-бензазоцин-8-ол

- Агонист κ- и δ-, антагонист μ-рецепторов, производное бензоморфана, хорошо всасывается при приеме внутрь, внутримышечно и подкожно. Уступает морфину по анальгетической активности, которая наблюдается через 15 мин–1 ч после внутримышечного введения и через 1–3 ч после приема внутрь. Начало эффекта и его максимальная выраженность отмечаются соответственно через 2–3 и 15–30 мин после внутривенного введения; 15–30 и 30–60 мин после внутримышечного и энтерального введения. Продолжительность

действия — до 3 ч. Меньше риск (по сравнению с опиоидными анальгетиками-агонистами) возникновения лекарственной зависимости. Повышает работу сердца, давление в легочной артерии, центральное венозное давление, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце. Провоцирует абстинентный синдром у больных с опиоидной зависимостью.

- Метаболизм — в печени с образованием неактивных метаболитов. T½ — 2–3 ч. Экскретируется почками. Назначается внутрь, подкожно, внутривенно, внутримышечно.

Показания: болевой синдром умеренной и сильно выраженной интенсивности различного генеза.

Побочные эффекты: дисфория, галлюцинации, тахикардия, повышение АД.

Противопоказания: инфаркт миокарда, бронхиальная астма, черепно-мозговая травма, эпилепсия, желчно- и мочекаменная болезнь, нарушение функции печени и почек, беременность, период грудного вскармливания.

Буторфанол (Морадол*, Стадол*)

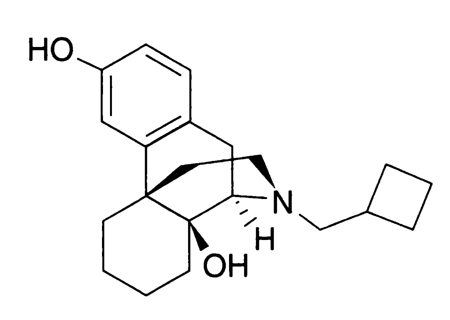


Рис. 6.12. 17-(Циклобутилметил) морфинан-3,14-диол

- Производное фенантрена. Агонист ϰ- и слабый антагонист μ-рецепторов. По фармакологическим свойствам сходен с пентазоцином, также повышает давление в легочной артерии и увеличивает работу сердца. Проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в грудном молоке. При внутривенном введении анальгезирующий эффект развивается через 2–3 мин, при внутримышечном введении — через 10–30 мин, со слизистой оболочки носа — через 15 мин. Продолжительность действия при внутримышечном введении — 3–4 ч, при внутривенном введении — 2–4 ч. Повышает системное АД. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание, меньше вызывает риск лекарственной зависимости.
- Метаболизм — в печени. T½ — 2,5–4,0 ч. Выводится почками, преимущественно в виде метаболитов — 70–80% (5% — в неизмененном виде), через кишечник — 15%. Назначают внутримышечно, внутривенно, интраназально.

Показания, побочные эффекты и противопоказания — см. «Пентазоцин».

Бупренорфин гидрохлорид (торгезик℘, Транстек*)

- Частичный агонист μ-рецепторов, производное фенантрена, наркогенный потенциал низкий. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание. Меньше риск развития лекарственной зависимости. По анальгетической активности превосходит морфин в 20–60 раз. При внутривенном введении анальгетический эффект развивается через 15 мин, после внутримышечного или сублингвального введения — через 30 мин, длится — 8–12 ч.

- Метаболизм — в печени путем N-дезалкилирования с образованием фармакологически активного метаболита — норбупренорфина.
- T½ — 3–6 ч, выводится с желчью и почками. Назначают внутривенно, внутримышечно, сублингвально.

Показания: неотложная помощь при массовых травматических поражениях, выраженный болевой синдром (ожоги, предоперационный, операционный и послеоперационный периоды, инфаркт миокарда, тяжелые приступы стенокардии, боли при злокачественных образованиях и другие состояния, сопровождающихся сильными болями).

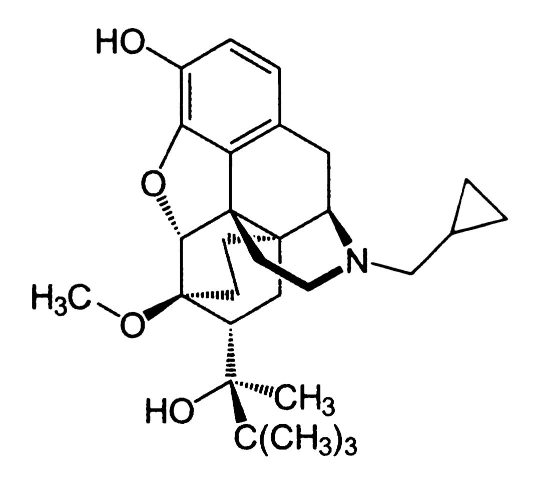


Рис. 6.13. 17-(Циклопропилметил)-7,8-дигидро-7-[(1S)-2-гидрокси-3,3-диметилбутил-2]-6-метокси-О-метил-6,14-этано-17-норморфина гидрохлорид

Бупренорфин (Транстек*)

- ТТС (содержит 20, 30, 40 мг бупренорфина).
- После наложения пластыря бупренорфин абсорбируется через кожу (постоянный и стабильный приток активного вещества в организм обеспечивается адгезивной полимерной матричной системой).
- Концентрация препарата в плазме постепенно повышается, минимальный эффективный уровень достигается через 12–59 ч (в зависимости от выбранной концентрации препарата). T½ — 30 ч.

Показания: болевой синдром высокой интенсивности (после оперативных вмешательств, у онкологических больных, при инфаркте миокарда, почечная колика, ожоги).

Налбуфин (Налбуфина гидрохлорид*, нубаин℗)

- Производное фенантрена. Агонист μ-рецепторов и антагонист κ-рецепторов. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком (менее 1% вводимой дозы). Анальгезирующий эффект развивается через 2–3 мин после внутривенного введения и спустя 15 мин при подкожной или внутримышечной инъекции. Продолжительность действия — 3–6 ч.
- Метаболизируется в печени. T½ — 2,5–3,0 ч. Выводится в виде метаболитов главным образом с желчью и в небольших количествах почками. Назначается внутривенно, внутримышечно, подкожно.

Рис. 6.14. (5α,6α)-17-(Циклобутилметил)-4,5-эпоксиморфинан-3,6,14-триол

Показания: для кратковременного лечения болевого синдрома сильной и средней интенсивности (в том числе в пред- и послеоперационном периоде), в качестве дополнительного средства при проведении общей анестезии.

Рис. 6.15. (5α)-4,5-Эпокси-3,14-дигидрокси-17-(2-пропенил)-морфинан-6-ОН

Налоксон (Налоксона гидрохлорид♠, наркан♠)

- Конкурентный антагонист ϰ-, δ-, μ-рецепторов, производное фенантрена. Предупреждает или купирует вызванные опиоидами эффекты. После внутривенного введения эффект развивается через 1–2 мин, после внутримышечного — 2–5 мин, достигает максимума через 5–15 мин; продолжительность эффекта при внутривенном введении — 45 мин, при внутримышечном введении — до 4 ч. Проходит через плаценту.
- Метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Основной метаболит — налоксон-3-глюкуронид. T½ — 1,0–1,5 ч. Около 25–40% препарата в виде метаболитов выводится в течение 6 ч, 60–70% препарата — 72 ч почками. Назначают внутривенно, внутримышечно, подкожно.

Показания: отравление опиатами (сначала внутривенно, затем внутримышечно), для восстановления дыхания у новорожденных после введения роженице опиоидных анальгетиков.

Побочные эффекты: головокружение, головная боль; тахикардия, лабильность АД; тошнота, рвота.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания.

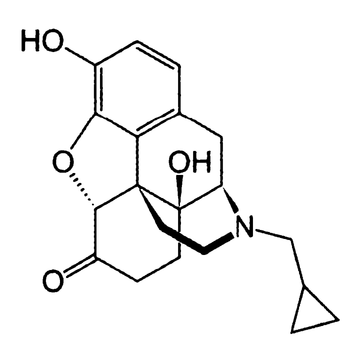


Рис. 6.16. (5α)-17-(Циклопропилметил)-4,5-эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-он

Налтрексон (Вивитрол♠)

- Производное фенантрена, конкурентный антагонист ϰ-, δ-, μ-рецепторов. У пациентов с опиоидной зависимостью вызывает приступ абстиненции. При алкоголизме связывается с опиоидными рецепторами и блокирует эффекты эндорфинов; эффективен при приеме внутрь, в ЖКТ абсорбируется на 96%. Начинает действовать через 1–2 ч.
- Метаболизируется в печени с образованием 6-β-налтрексола (основной метаболит), 2-гидрокси-3-метокси-6-β-налтрексола и 2-гидрокси-3-метокси-налтрексона. T½ препарата — 4 ч, 6-β-налтрексола — 13 ч. Выводится преимущественно почками и с желчью. Назначают внутримышечно (1 раз в месяц), внутрь.

Показания: лечение алкоголизма и опиоидной зависимости (в комплексной терапии).

Побочные эффекты: бессонница, депрессия, галлюцинации, гепатотоксичность (повышение активности печеночных ферментов), тошнота, суставные боли.

Противопоказания: острый гепатит, печеночная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет.

Налмефен (ревекс℘, Селинкро♣)

- Производное фенантрена. Антагонист опиоидных рецепторов с преимущественным сродством к ϰ-опиоидным рецепторам и в несколько меньшей степени к μ-опиоидным рецепторам. В связи с продолжительным действием препарат потенциально предпочтительнее налоксона. Доза налмефена 1 мг предупреждает угнетение дыхания в течение 4 ч, 2 мг — 8 ч. В 4 раза сильнее налоксона блокирует ϰ-рецепторы при острой интоксикации.

Рис. 6.17. 17-(Циклопропилметил)-4,5α-эпокси-6-метиленморфинан-3,14-диол

- Метаболизируется в печени до основного метаболита налмефен-3-О-глюкуронида, норналмефена и налмефен-3-О-сульфата. Норналмефен, в свою очередь, превращается в норналмефен-3-О-глюкуронид и норналмефен-3-О-сульфат. Выводится почками. Назначают внутривенно, внутримышечно, подкожно налмефен (ревекс℘), внутрь — налмефен (Селинкро♣).

Показания: отравление опиатами — налмефен (ревекс℘), алкогольная зависимость — налмефен (Селинкро♣).

Побочные эффекты: головокружение, повышенная утомляемость, вялость, сонливость, возбуждение, раздражительность, мышечное напряжение, миалгия, артралгия, тошнота, парестезия, тошнота, бессонница, головная боль, рвота.

Трамадол (Трамадол♣, Трамал♣)

- Производное циклогексанола, по анальгетической активности в 4–5 раз уступает морфину. При внутривенном введении оказывает действие через 5–10 мин, при введении внутрь — через 30–40 мин. Длительность эффекта — 3–5 ч. Биодоступность при приме внутрь — 70%, ректально — 80%. T½ — 6 ч. Проходит через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.
- Метаболизируется в печени путем деметилирования и конъюгации. Выводится из организма с мочой (около 90%) преимущественно в виде метаболитов. Назначают внутрь, внутривенно, внутримышечно, подкожно, ректально.

Рис. 6.18. Транс-(±)-2-[(Диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)циклогексанол (в виде гидрохлорида)

Механизм действия. Трамадол — рацемическая смесь стереоизомеров, D-изомер — агонист μ-рецепторов и нарушает нейрональный захват серотонина, L-изомер подавляет нейрональный захват норадреналина (НА) и является агонистом α_2-АР. Оба изомера стимулируют выделение серотонина из пресинаптических окончаний. В результате усиливается сегментарное и нисходящее серотонинергическое угнетающее действие на передачу ноцицептивных импульсов в задних рогах спинного мозга (рис. 6.19).

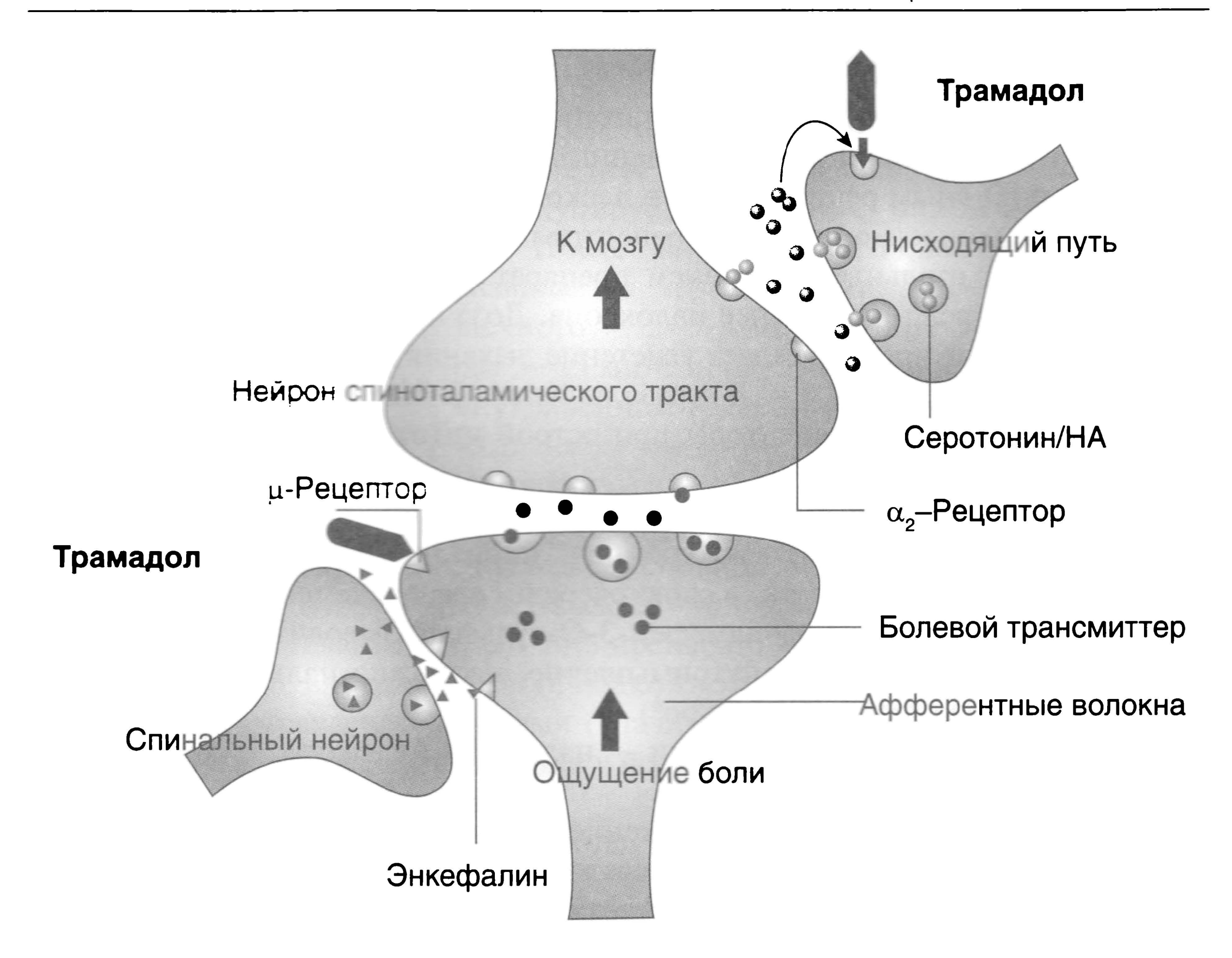


Рис. 6.19. Механизм действия трамадола

Показания: послеоперационные боли, боли при злокачественных опухолях, травмах и т.д.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, заторможенность, гипотензия, тахикардия, парестезия, сухость во рту, тошнота, рвота, запор, лекарственная зависимость.

Противопоказания: острая алкогольная интоксикация, нарушения функций печени и почек.

Залдиар* (парацетамол, трамадол)

Комбинированный препарат (325 мг парацетамола и 37,5 мг трамадола).

Быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, ожидаемый эффект начинается через несколько минут.

Разовая доза составляет 1–2 таблетки, максимальная суточная доза — 8 таблеток.

Интервал между приемами препарата — не менее 6 ч. Назначают внутрь.

Показания: острый и хронический болевой синдром средней и сильной интенсивности.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, заторможенность, гипотензия, тахикардия, парестезия, сухость во рту, тошнота, рвота, повышение активности АСТ и АЛТ, запор, лекарственная зависимость.

Противопоказания: острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, наркотическими анальгетиками, опиоидами и психотропными препаратами; тяжелая печеночная и почечная недостаточность.

Острое отравление наркотическими анальгетиками (на примере морфина)

Симптомы:

- Ступор, переходящий в кому.
- Угнетение дыхания [брадипноэ с появлением периодов апноэ (дыхание Чейна–Стокса или Куссмауля)].
- Отек мозга (развитие гипоксии и ацидоза, увеличение концентрации углекислоты в крови приводит к расширению сосудов мозга, повышению их проницаемости и увеличению внутричерепного давления).
- Отек легких (при длительной гипоксии к дыхательному ацидозу присоединяется метаболический, нарушается электролитный баланс).
- Задержка мочеиспускания и дефекации.
- Гиперемия лица, кожный зуд (высвобождение гистамина).
- Брадиаритмия, артериальная гипотензия.
- Миоз, в терминальной стадии — мидриаз.
- Гипотермия.
- Подавление спинальных сухожильных рефлексов, но сохранение или даже усиление супраспинальных моносинаптических (например, коленного).
- Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Лечение.

- Искусственная вентиляция легких.
- Внутривенное введение конкурентного антагониста — налоксона [1–5 мл 0,04% раствора (0,4–2,0 мг)], только после восстановления проходимости дыхательных путей, так как активизация деятельности головного мозга при сохраняющейся гипоксии вследствие нарушения проходимости дыхательных путей ведет к усилению токсико-гипоксической энцефалопатии.
- Если дыхание не восстанавливается, введение в той же дозе повторяют через 2–3 мин. Максимальная суммарная доза — 10 мг (25 мл).
- Для промывания желудка применяют 0,05% раствор калия перманганата многократно, так как морфин включается в энтерогепатическую циркуляцию.
- Симптоматическая терапия (санация дыхательных путей, введение внутривенных растворов бикарбоната натрия в целях коррекции кислотно-основного состояния, многокомпонентных солевых растворов; для профилактики и лечения отека мозга и легких вводятся преимущественно коллоидные растворы. При отеке мозга — осмотические диуретики).
- Форсированный диурез, сорбционная детоксикация, гемодиализ.

Хроническое отравление наркотическими анальгетиками

При наркомании формируются психическая, физическая зависимость и привыкание.

На этапе психической зависимости лишение наркотического средства вызывает психические нарушения — депрессию, раздражительность, агрессию, бессонницу, страх, прострацию.

Психическая зависимость. Эйфория, возникающая при приеме наркотических анальгетиков, является первопричиной неконтролируемого (компульсивного) потребления наркотика. Желание испытать эйфорию еше раз является основой возникновения зависимости человека от препарата.

Физическая зависимость связана с появлением абстинентного синдрома: ринорея, слезотечение, зевание, озноб, пилоэрекция, гипервентиляция, гипертермия, резкие колебания АД, мидриаз, мышечные и суставные боли, рвота, диарея, тревога, враждебность, бессонница и галлюцинации.

При физической зависимости прекращение приема наркотика или введение его антагонистов сопровождается развитием абстинентного синдрома (от лат. *abstinentia* — «воздержание») — комплекса психопатологических, неврологических и соматовегетативных расстройств по типу синдрома отдачи (нарушения функций противоположны тем, которые вызывает наркотик).

Биохимические основы морфинной абстиненции.

- Наркотические анальгетики, активируя опиатные рецепторы, по принципу обратной связи тормозят высвобождение и синтез эндогенных опиатных пептидов, постепенно заменяя их активность. В результате отмены анальгетиков возникает недостаточность вводимого ранее анальгетика и эндогенного пептида. Развиваются вышеназванные явления лишения (абстиненция).
- Механизм развития толерантности к опиоидам может быть обусловлен: уменьшением числа рецепторов; клеточными изменениями в системе вторичных посредников (внутриклеточного Ca^{2+}, G-белков и т.п.), синтезом антител к препаратам.

Лечение пациента с зависимостью должно начинаться в условиях стационара, где наиболее безболезненно и наиболее эффективно можно провести первый этап — отмену наркотического препарата и терапию абстинентного синдрома. Это достигается с помощью разных способов.

1. Постепенное снижение дозы наркотического анальгетика в течение 10–14 дней. Применяется только по жизненным показаниям, когда одномоментное прекращение приема опиатов может привести к летальному исходу из-за наличия тяжелых соматических заболеваний (например, ИБС, постинфарктного состояния) или пожилого возраста (после 70 лет). В этих случаях в первый день появления абстинентных проявлений вводят 3 раза по 1–2 мл 1% раствора морфина или промедола. Снижение суточной дозы вплоть до полной отмены проводят в течение 10–12 дней.
2. Одномоментное прекращение приема опиоидов. Для купирования абстинентного синдрома наиболее часто используется клонидин (Клофелин♠) — α_2-АМ, который вводится внутривенно капельно (максимальная суточная доза — 0,8 мг), затем внутрь (от 0,6 до 1,2 мг/сут). Он устраняет как объективные, так и субъективные симптомы отмены опиатов, но дает побочные эффекты, включающие гипотензию, головокружение, седацию, сухость во рту, ортостатический коллапс.

7. НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства — группа ЛС различной химической структуры, обладающих противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием и не имеющих наркогенного потенциала.

В 1827 г. из коры ивы был выделен гликозид салицин, в 1838 г. экстрагирована салициловая кислота. С.П. Боткин одним из первых в мире стал назначать салициловую кислоту при остром ревматизме. В 1897 г. немецкий химик Ф. Хоффман синтезировал ацетилсалициловую кислоту. С 1949 г. для лечения ревматического артрита стали использовать бутадион. В 1963 г. в практику ревматологии был введен индометацин. В 1920 г. был синтезирован метамизол натрия (Анальгин♠), в 1966 г. — диклофенак. В 1971 г. британский фармаколог Д.Р. Вейн открыл, что нестероидные противовоспалительные средства ингибируют ЦОГ различных тканей и, таким образом, уменьшают продукцию простагландинов (ПГ), и обнаружил антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты. Д.В. Вейн, С. Бергстрем и Б. Самуэльсон в 1982 г. были удостоены Нобелевской премии «за открытия, касающиеся простагландинов и сходных биологически активных веществ».

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Классификация.

1. Производные салициловой кислоты (салицилаты).
   - Ацетилсалициловая кислота (Аспирин♠).
   - Метилсалицилат.
   - Холина салицилат (Отинум♠).
   - Комбинированные с ацетилсалициловой кислотой препараты и их состав.
     - Алка-Зельтцер♠ (ацетилсалициловая кислота, лимонная кислота, натрия гидрокарбонат).
     - Цитрапак♠ (ацетилсалициловая кислота, кофеин, парацетамол, аскорбиновая кислота).

- Аквацитрамон♠ (ацетилсалициловая кислота, кофеин, парацетамол).
- Аскафф♠ (ацетилсалициловая кислота, кофеин).
- Паркоцет♠ (ацетилсалициловая кислота, кодеин, кофеин, парацетамол).

2. Производные пиразолона.
   - Метамизол натрия (Анальгин♠).
   - Фенилбутазон (Бутадион♠).
   - Комбинированные с метамизолом натрия препараты и их состав.
     - Спазган♠ (метамизол натрия, питофенон, фенпивериния бромид).
     - Темпалгин♠ (метамизол натрия, триацетонамин-4-толуолсульфонат).
     - Тетралгин♠ (кодеин, кофеин, метамизол натрия, фенобарбитал).
3. Производные парааминофенола.
   - Ацетаминофен♠, Панадол♠, Перфалган♠, Ифимол♠ (Парацетамол).
   - Комбинированные с парацетамолом препараты и их состав.
     - Колдрекс♠ (кофеин, парацетамол, терпингидрат, фенилэфрин, аскорбиновая кислота).
     - Солпадеин Фаст♠ (кофеин, парацетамол).
     - Цитрамон П♠ (ацетилсалициловая кислота, кофеин, парацетамол).
     - Фервекс♠ (парацетамол , фенирамин, аскорбиновая кислота).
     - Ибуклин♠ (ибупрофен, парацетамол).

Фармакологические эффекты.

- Болеутоляющий.
- Жаропонижающий.
- Противовоспалительный.

Механизмы развития фармакологических эффектов.

Выделяют три типа изоферментов ЦОГ (рис. 7.1).

- ЦОГ-1 — структурный (конституциональный) фермент — постоянно присутствует в эндоплазматическом ретикулуме. Участвует в продукции ПГ, регулирующих физиологические процессы.
- ЦОГ-2 — участвует в развитии и прогрессировании воспаления.
- ЦОГ-3 — индуцирует синтез ПГ в ЦНС и играет роль в развитии боли и лихорадки.

Анальгезирующий эффект

Периферический компонент: блокируют ЦОГ-2 — подавляют синтез ПГ (ПГ-E_2, ПГ-F_{2a}) и простациклина (ПГ-I_2) — факторов, потенцирующих действие интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-α, гистамина, серотонина, брадикинина, нейрокининов и предупреждают развитие гиперальгезии. Ограничивая экссудацию, уменьшают давление на болевые рецепторы (рис. 7.2).

Центральный компонент: блокируют ЦОГ-3, подавляют синтез ПГ в ЦНС (парацетамол).

Жаропонижающий эффект

При гипертермии в преоптической области гипоталамуса ПГ-E_1, ПГ-E_2 способствуют накоплению цАМФ, что нарушает нормальное соотношение ионов Na^+ и Ca^{2+} и сопровождается преобладанием функций центра тепло-

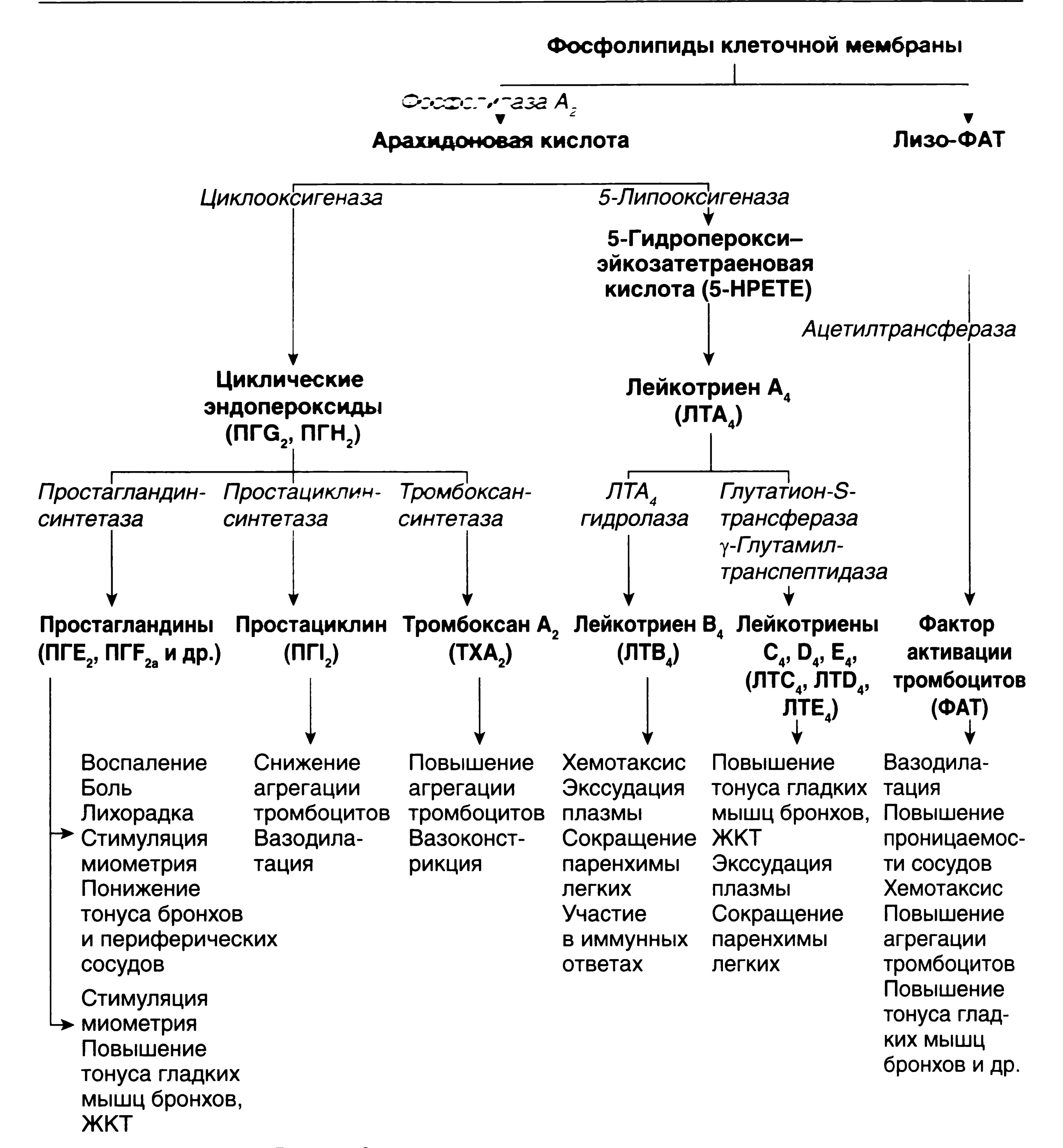
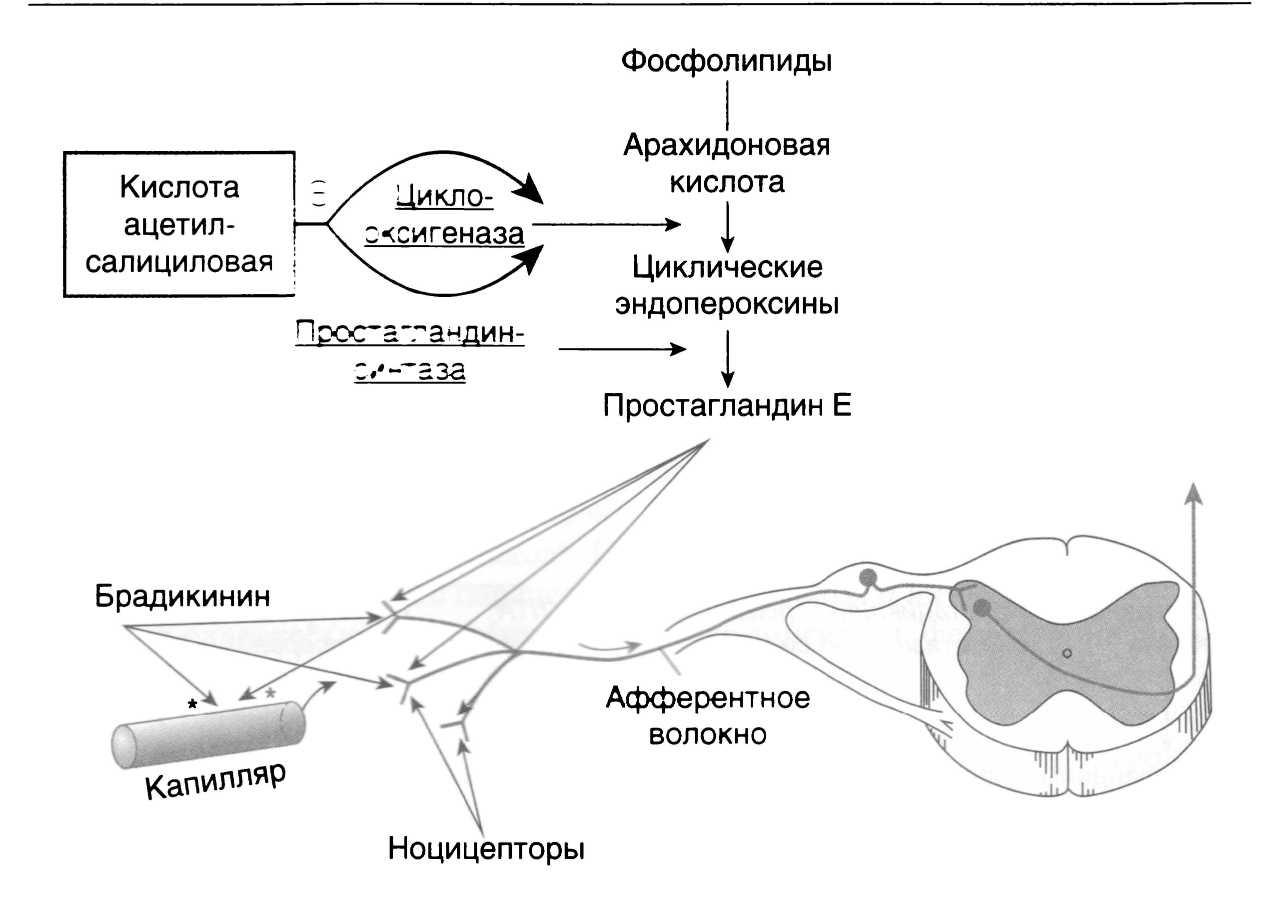


Рис. 7.1. Схема метаболизма арахидоновой кислоты

продукции над деятельностью центра теплоотдачи. Блокада ЦОГ уменьшает синтез ПГ, восстанавливается равновесие ионов, устраняется пирогенное действие, увеличивается теплоотдача (расширяются сосуды кожи, повышается потоотделение).

Противовоспалительный эффект

При блокаде ЦОГ-2 уменьшается продукция ПГ, что приводит к снижению проявлений воспаления. В стадию альтерации происходит стабилизация мембран лизосом, не высвобождаются гидролитические ферменты (протеазы, липазы, фосфатазы и др.), блокируется перекисное окисление липидов. В стадию экссудации уменьшается высвобождение медиаторов воспаления (гистамина,



⊖ — тормозной эффект

* — влияние на микроциркуляцию и проницаемость сосудистой стенки

Рис. 7.2. Механизм анальгетического действия ненаркотических анальгетиков (Харкевич Д.А., 2021)

серотонина, брадикинина и др.) и снижается активность гиалуронидазы, проницаемость стенки сосудов, отек тканей. В стадию пролиферации ограничивается активность стимуляторов деления фибробластов, уменьшается синтез коллагена и образование соединительной ткани, нарушается продукция АТФ, обеспечивающая пролиферацию.

Особенности отдельных препаратов

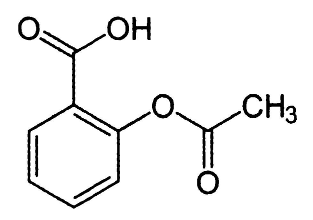


Рис. 7.3. 2-Ацетилоксибензойная кислота

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин*)

- Эффекты дозозависимы: 75–300 мг — антиагрегантный, 0,5–2,0 г — анальгезирующий и жаропонижающий, 4–6 г — противовоспалительный и урикозурический.
- Подвергается пресистемной элиминации. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер. Метаболизируется в печени путем гидролиза с образованием салициловой кислоты с последующей конъюгацией с глицином или глюкуронидом. T½ — 2–3 ч, элиминация — почками в виде метаболитов и зависит от pH мочи (при подщелачивании мочи возрастает ионизирование салицилатов, уменьшается реабсорбция). Назначают внутрь.

Показания: болевой синдром (головная, зубная боль, миалгия, артралгия и др.); лихорадка воспалительного генеза; профилактика тромботических осложнений у больных с инфарктом миокарда, нарушениями мозгового кровообращения и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (в качестве антиагреганта).

Побочные эффекты: ульцерогенное действие, диспепсия; кровотечения различной локализации, угнетение кроветворения (анемия, тромбоцитопения, лейкопения); бронхоспазм; синдром Рейе у детей до 15 лет на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с развитием печеночной недостаточности); тератогенное действие.

Противопоказания: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; желудочно-кишечное или иные кровотечения; геморрагические диатезы, тромбоцитопения; бронхиальная астма; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; тяжелые нарушения функций печени и почек; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст (до 15 лет).

Метилсалицилат

- При местной аппликации быстро проникает в глубокие слои кожи, абсорбируется, гидролизуется и превращается в анион салициловой кислоты.
- Оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действие.
- Назначают местно, входит в состав комбинированных препаратов (санитас℘, нафтальгин℘, капсин℘).

Рис. 7.4. Метиловый эфир салициловой кислоты

Показания: артрит, миалгия, травма опорно-двигательного аппарата, остеохондроз.

Побочные эффекты: раздражение на месте аппликации, кожные аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции на производные салициловой кислоты.

Холина салицилат (Отинум♠)

Рис. 7.5. (2-Гидроксиэтил)триметиламмония салицилат

- Хорошо всасывается со слизистых оболочек. Назначают местно (капли ушные, гель стоматологический).

Показания: капли ушные [холина салицилат (Отинум♠)]: наружный и средний отиты; гель стоматологический: инфекционно-воспалительные,

язвенно-некротические, трофические поражения слизистой оболочки полости рта, афтозный стоматит.

Побочные эффекты: жжение в области применения, аллергические реакции.

Противопоказания: перфорация барабанной перепонки (для ушных капель), аллергические реакции.

Метамизол натрия (Анальгин*)

Рис. 7.6. Натриевая соль [(2,3-дигидро-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1H-пиразол-4-ил)метиламино]метансульфоновой кислоты (в виде моногидрата)

- При приеме внутрь анальгезирующее действие развивается через 20–40 мин, достигает максимума через 2 ч, длится до 8 ч; при внутривенном введении максимальный эффект развивается через 20–40 мин.
- Метаболизируется в печени с образованием 4N-метиламиноантипирина и других метаболитов, проникает через плаценту, ГЭБ, в грудное молоко, выводится почками, преимущественно в виде метаболитов. Назначают внутрь, парентерально, ректально.

Показания: болевой синдром различной этиологии (головная, зубная боль, невралгия, миалгия, альгодисменорея, послеоперационная боль и др.), почечная и желчная колики (в комбинации со спазмолитическими средствами), лихорадка.

Побочные эффекты: угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз), ульцерогенное действие, нефротоксичность, гепатотоксичность, аллергические реакции.

Противопоказания: угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз), тяжелые нарушения функций печени и/или почек, наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (риск развития гемолиза), бронхиальная астма, беременность, период грудного вскармливания.

Фенилбутазон (Бутадион*)

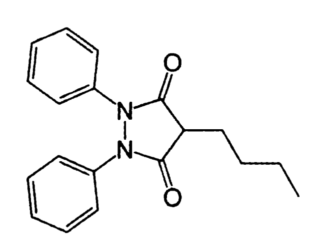


Рис. 7.7. 4-бутил-1,2-дифенил-пиразолидин-3,5-дион

- Проникает через ГЭБ, в полость суставов. Биодоступность — 90%, максимальная концентрация в крови — через 1–2 ч.
- Метаболизируется в печени, T½ — 19–24 ч, элиминация метаболитов — почками и с желчью. Назначают внутрь, местно.

Показания: болевой синдром различной этиологии (головная, зубная боль, альгодисменорея, послеоперацион-

ная боль и др.), воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата, подагра.

Побочные эффекты и противопоказания — см. «Метамизол натрия».

Парацетамол (Ацетаминофен*, Панадол*, Эффералган*, Ифимол*)

- Производное парааминофенола, анальгетик центрального действия. Небольшая терапевтическая широта. Дает очень слабый противовоспалительный эффект. Действие при приеме внутрь — через 30–60 мин и продолжается в течение 4–6 ч, при внутривенном введении эффект наступает в течение 5–10 мин, достигает максимума через 1 ч, действует до 6 ч. Проникает через ГЭБ.

Рис. 7.8. N-(4-гидроксифенил) ацетамид

- Возможный механизм центрального анальгетического действия парацетамола связан с ингибированием ЦОГ (ЦОГ-3) в ЦНС и его метаболизмом до N-арахидоноиламинофенола (АМ404), который затем активирует TRPV1- и CB1-рецепторы в головном и спинной мозге (рис. 7.9).

Метаболизм — в печени с образованием у взрослых глюкуронидов, у детей — сульфатов. $T\frac{1}{2}$ у взрослых — 2,7 ч, у детей — 1,5–2,0 ч, выводится почками в виде метаболитов (рис. 7.10).

Назначают внутрь, внутривенно (ифимол — раствор для инъекций), ректально.

Показания: болевой синдром (головная, зубная боль, миалгия, невралгия, артралгия, альгодисменорея, послеоперационная боль и др.), лихорадка.

Побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции.

Противопоказания: нарушение функций печени, почек.

Отравление парацетамолом

Применение парацетамола в дозах, превышающих терапевтические (максимальная разовая доза — 1 г, суточная — 4 г), вызывает токсическое поражение печени. Основная часть парацетамола образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой (90%), некоторое количество (5–9 %) окисляется микросомальными ферментами с образованием токсичного метаболита — N-ацетил-п-бензохинонимина, который связывается с глутатионом и выводится почками (рис. 7.10). При передозировке запасы глутатиона в печени истощаются, метаболит накапливается и повышается риск окислительного повреждения гепатоцитов, приводит к образованию свободнорадикальных соединений, обладающих нефротоксичностью.

Симптомы отравления.

- I стадия (первые 24 ч): анорексия, тошнота и рвота, бледность кожных покровов, повышенная потливость, симптомы поражения поджелудочной железы и сердца.
- II стадия (с 1-го по 3-й день): болезненность в правом верхнем квадранте живота из-за увеличения печени, увеличивается содержание АСТ и АЛТ, билирубина в сыворотке крови, удлиняется протромбиновое время.

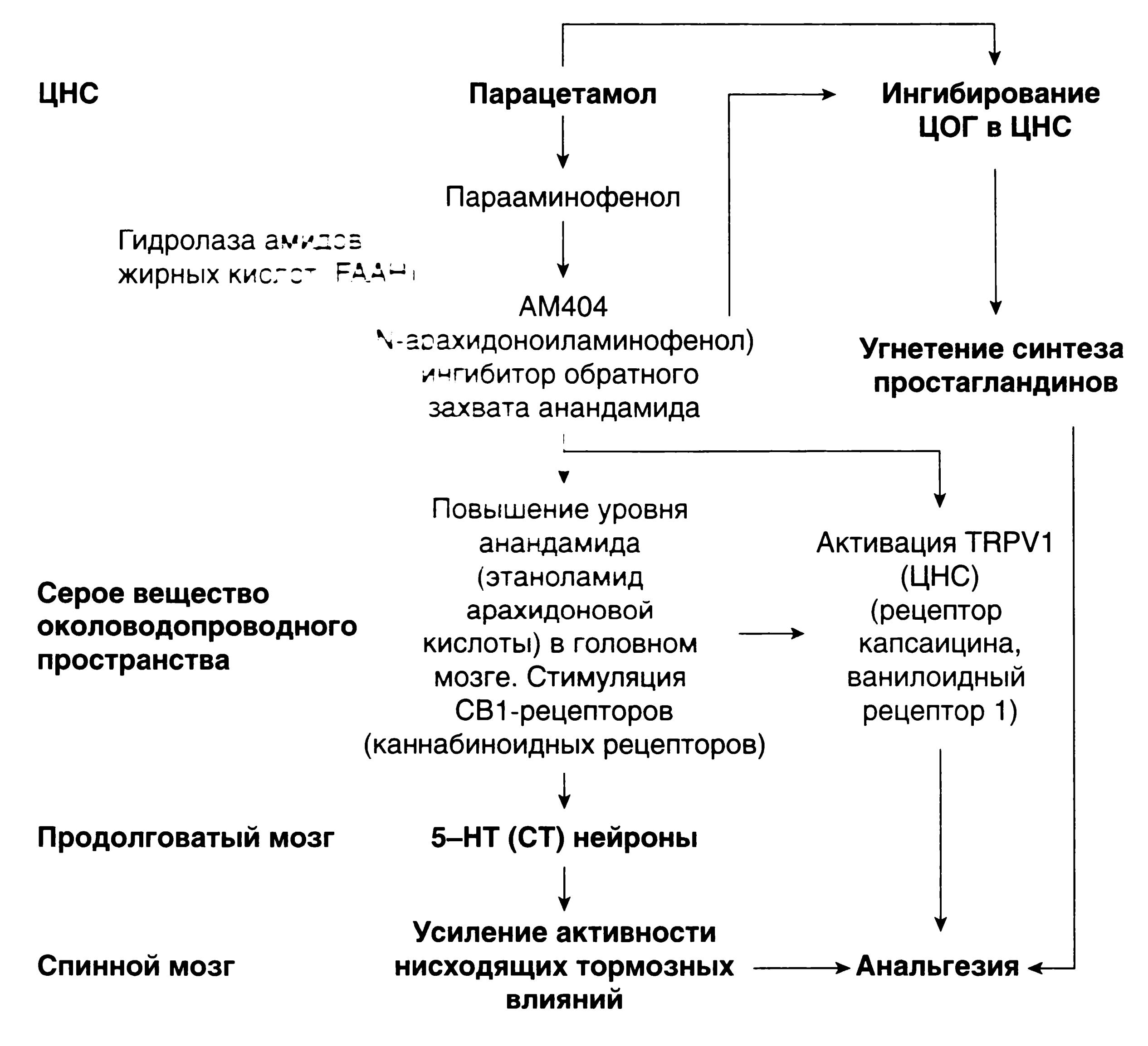


Рис 7.9. Механизм центрального анальгетического действия парацетамола (Ohashi N. et al., 2020). Парацетамол (ацетаминофен) метаболизируется до парааминофенола, который легко проникает через ГЭБ и под действием гидролазы амидов жирных кислот (FAAH) превращается в АМ404 (N-арахидоноиламинофенол). АМ404 является ингибитором обратного захвата анандамида (этаноламид арахидоновой кислоты – агонист СВ1 рецепторов ЦНС, эндогенный каннабиноидный нейротрансмиттер), который играет важную роль в механизмах происхождения боли, депрессии, регуляции аппетита, памяти и репродуктивной функции. Кроме того, в механизмах центрального анальгетического эффекта парацетамола играет роль блокада ЦОГ (ЦОГ3), а также активация TRPV1 (рецептор капсаицина, ванилоидный рецептор 1) и серотониновой ($5HT_3$) систем, которые присутствуют в болевых и терморегуляторных путях

- III стадия (с 3-го по 5-й день): симптомы токсического поражения печени, дальнейшее увеличение значений АСТ, АЛТ, билирубина; нарушение сознания (сопор), желтуха, нарушение гемокоагуляции, гипогликемия и энцефалопатия; почечная недостаточность и миокардиопатия.
- IV фаза (после 5 дней): смерть от печеночной недостаточности.

Лечение (эффективно в первые 12 ч).

- Опорожнение желудка (рвотные средства, промывание), назначение сорбентов, солевых слабительных.

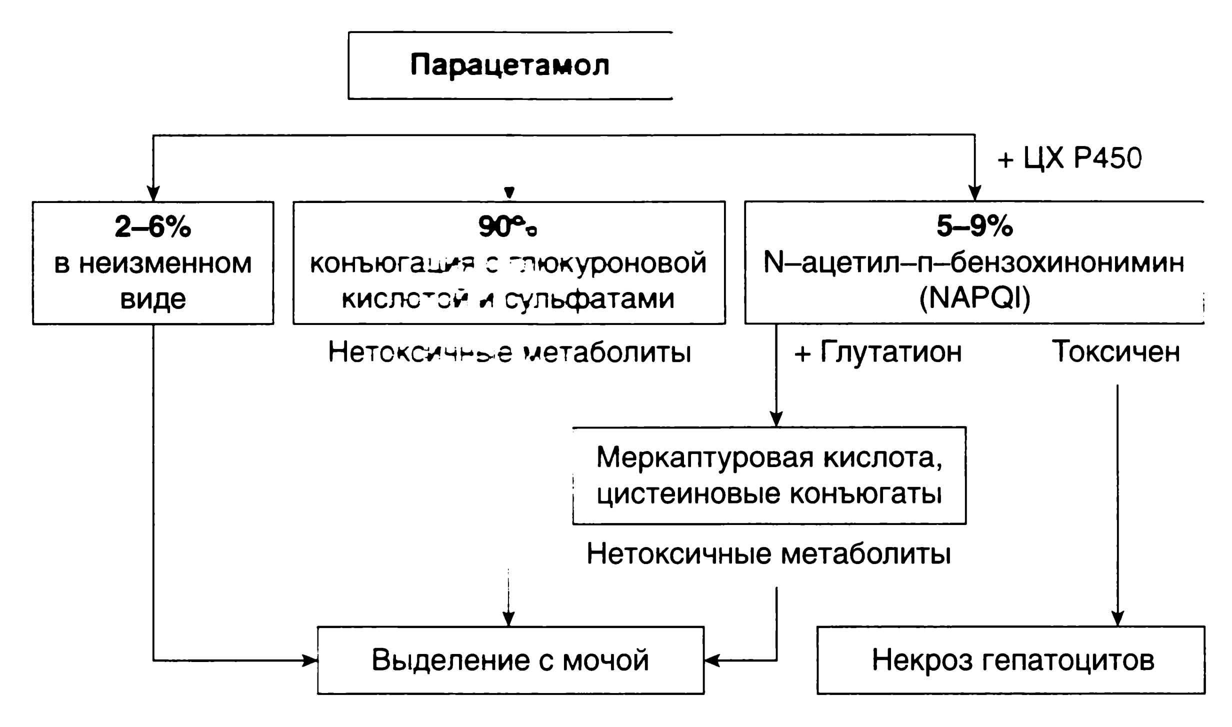


Рис. 7.10. Метаболизм парацетамола (Lancaster E.M. et al., 2015)

- Антидотная терапия.
  - Ацетилцистеин внутривенно в дозе 300 мг/кг в течение 20 ч, 1/2 дозы — в первые 15 мин (содержит сульфгидрильную группу, повышает образование глютатиона в печени).
  - Метионин внутрь по 2,5 г 3 раза с интервалом 4 ч (стимулирует процесс конъюгации).
- Симптоматическая терапия.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация.

1. Неизбирательные ингибиторы ЦОГ-1, ЦОГ-2.
   - Производные индолуксусной кислоты.
     - Индометацин (Метиндол♠).
   - Производные фенилуксусной кислоты.
     - Диклофенак (Диклофенак натрия♠, Вольтарен♠, Ортофен♠).
   - Производные гетероарилуксусной кислоты.
     - Кеторолак (Кетанов♠, Кеторол♠).
   - Производные фенилпропионовой кислоты.
     - Ибупрофен (Бруфен♠, Нурофен♠, МИГ♠).
   - Производные нафтилпропионовой кислоты.
     - Напроксен (напросин℘).
     - Кетопрофен (Кетонал♠, Фастум гель♠).
   - Оксикамы.
     - Пироксикам (Ремоксикам♠, Финалгель♠).
2. Избирательные ингибиторы ЦОГ-2.
   - Оксикамы.
     - Мелоксикам (Мовалис♠).

- Сульфонамиды.
  - Нимесулид (Найз♠, Нимесил♠).
- Коксибы.
  - Целекоксиб (Целебрекс♠).
  - Эторикоксиб (Аркоксиа♠).

Механизмы развития противовоспалительного, жаропонижающего и анальгетического действия нестероидных противовоспалительных средств — см. в разделе «Ненаркотические анальгетики».

Показания: ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный, подагрический и псориатический артриты, радикулит, ишиас, люмбаго; спондилоартропатии, остеоартроз, миозит, тендовагинит, тендиниты, бурситы, тендобурситы, травма; послеоперационные боли, головная и зубная боль, альгодисменорея, лихорадка.

Побочные эффекты: ульцерогенное действие (гастропатия нестероидными противовоспалительными средствами), тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея; кровотечения, угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия); бронхоспазм; нейротоксичность (сонливость, депрессия, галлюцинации, нарушение слуха, диплопия), гепатотоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность (тахиаритмии, усугубление хронической сердечной недостаточности), отеки, повышение АД, аллергические реакции.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и ДПК, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона; кровотечения различной локализации, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия; бронхиальная астма, почечная и/или печеночная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания.

Особенности отдельных препаратов

Индометацин (Метиндол♠)

Рис. 7.11. 1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусная кислота

- Выраженный противовоспалительный эффект, наиболее токсичный препарат (побочные эффекты наблюдаются у 30–50% пациентов), приме-

нение ограничено, биодоступность — 80–90%. Обладает тератогенным действием, проникает через плацентарный барьер, ГЭБ, в синовиальную полость.

- Метаболизируется в печени. T½ — 4–9 ч, 70% выводится почками, 30% — с желчью и грудным молоком. Назначают 2–3 раза в сутки внутрь, внутримышечно, местно, ректально, в конъюнктиву.

Дополнительные показания: медикаментозная терапия открытого артериального протока у недоношенных новорожденных (в первые дни жизни в дозе 0,25–0,30 мг/кг массы тела 1–2 раза в течение первых 12 ч жизни).

Диклофенак (Диклофенак натрия*, Вольтарен*, Ортофен*)

- По противовоспалительной активности близок к индометацину и превосходит ибупрофен, обладает большой широтой терапевтического действия, биодоступность — 50%, хорошо проникает в ткани и синовиальную жидкость.
- Метаболизируется в печени путем глюкуронидации и метоксилирования. T½ в плазме и синовиальной жидкости — соответственно 2 и 3–6 ч, выводится почками. Назначают 2–3 раза в сутки внутрь, внутримышечно, внутривенно, местно, ректально.

Рис. 7.12. 2-(2-(2,6-Дихлорфениламино)фенил)уксусная кислота (в виде натриевой соли)

Кеторолак (Кетанов*, Кеторол*)

- Наиболее сильный по анальгезирующему действию (30 мг кеторолака при внутримышечном введении эквивалентно 12 мг морфина). Биодоступность — более 80%, при приеме внутрь начало анальгезирующего действия отмечается через 1 ч, максимальный эффект достигается через 2–3 ч. При внутримышечном введении начало — через 30 мин, максимальный эффект — через 1–2 ч.

Рис. 7.13. (±)-5-Бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-1-карбоновая кислота (в виде соединения с 2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиолом)

- Метаболизируется в печени путем глюкуронидации с образованием неактивных метаболитов. T½ — 4–6 ч, выводится почками. Назначают 3 раза в сутки внутрь, внутримышечно, местно.

Ибупрофен (Бруфен*, Нурофен*, МИГ*)

- Биодоступность — 80%, быстро всасывается при приеме внутрь, медленно проникает в синовиальную жидкость создавая в ней бóльшие концентрации, чем в плазме крови.

- Метаболизируется в печени. Т½ — 2 ч, более 90% препарата выводится почками в виде метаболитов (гидроксилированных и карбоксилированных производных). Назначают 3–4 раза в сутки внутрь, внутривенно, ректально, местно.

Рис. 7.14. (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота

Дополнительные показания: медикаментозная терапия открытого аортального протока у недоношенных новорожденных (внутривенно — 1 раз в сутки). При применении в первые 3–4 дня жизни эффективность достигает 75–80%.

Напроксен (напросин♠)

Рис. 7.15. (S)-6-Метокси-α-метил-2-нафталинуксусная кислота (в виде натриевой соли)

- По противовоспалительной активности уступает диклофенаку, но превосходит по болеутоляющему действию. Хорошо всасывается при приеме внутрь (биодоступность — 95%); пища замедляет, но не уменьшает всасывание, проходит через плаценту, выделяется с грудным молоком.
- Метаболизируется в печени с образованием диметилнапроксена. Т½ — 12–15 ч, выводится в виде метаболитов почками. Назначают 2 раза в сутки внутрь, ректально.

Кетопрофен (Кетонал♠, Фастум гель♠)

Рис. 7.16. 2-(3-бензоилфенил)пропановая кислота

- По структуре и действию близок к ибупрофену. Противовоспалительный эффект наступает к концу первой недели приема. Биодоступность — 90%, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5 ч.
- Метаболизируется в печени с глюкуроновой кислотой при действии микросомальных ферментов печени до неактивных метаболитов. Т½ — менее 2 ч, выводится почками. Назначают 2–3 раза в сутки внутрь, внутривенно, внутримышечно, ректально, местно.

Пироксикам (Ремоксикам♠, Финалгель♠)

- Хорошо всасывается при приеме внутрь, пища замедляет скорость всасывания, но не влияет на объем абсорбции. Биодоступность – абсолютная. Анальгетический эффект проявляется через 30 мин после перорального приема, противовоспалительный эффект — к концу 1-й недели лечения. Проникает в синовиальную жидкость (40–50%), выделяется с грудным молоком.

Рис. 7.17. 4-Гидрокси-2-метил-N-2-пиридинил-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид

- Метаболизируется в печени путем гидроксилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой и образованием неактивных метаболитов. T½ — 24–50 ч. Выводится в виде конъюгатов почками и в меньшей степени — с желчью. Назначают внутрь 1 раз в сутки, местно, внутримышечно, ректально.

Мелоксикам (Мовалис♠)

Рис. 7.18. 4-Гидрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тиазолил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид

- Биодоступность при приеме внутрь — 90%, не зависит от приема пищи. Проникает через гистогематические барьеры, концентрация в синовиальной жидкости достигает 50% от максимальной концентрации препарата в плазме.
- Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится в равной степени с желчью и через почки преимущественно в виде метаболитов. Назначают 1 раз в сутки внутрь, внутримышечно, ректально.

Дополнительные показания: профилактика колоректального рака.

Нимесулид (Найз♠, Нимесил♠)

- Быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 ч, проникает через синовиальную мембрану и достигает концентрации в околосуставной жидкости, превышающей таковую в плазме в пределах от 3 до 12 ч.
- Метаболизируется в печени тканевыми монооксигеназами до активного метаболита (4-гидроксинимесулид). T½ — 2–5 ч, выводится почками в форме свободного или конъюгированного мета-

Рис. 7.19. N-(4-Нитро-2-феноксифенил)метансульфонанилид

болита и с желчью. Назначают 2 раза в сутки внутрь, внутривенно, внутримышечно, ректально, местно.

Целекоксиб (Целебрекс*)

Рис. 7.20. 4-[5-(4-Метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид

- При приеме внутрь сывороточная концентрация достигает максимума через 2–4 ч. Метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и частично глюкуронирования до активных метаболитов. T½ — 11 ч, выводится почками и желчью, в основном в виде карбоксильного метаболита и глюкуронидов, небольшая часть — в неизмененном виде. Назначают 1–2 раза в сутки внутрь.

Дополнительные показания: комплексная терапия при семейном аденоматозном полипозе толстой кишки.

Эторикоксиб (Аркоксиа*)

Рис. 7.21. 5-Хлор-6'-метил-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-2,3'-бипиридин

- Биодоступность — абсолютная. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Проникает через плаценту и ГЭБ. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови — 1 ч.
- Метаболизируется в печени с образованием неактивного 6'-гидроксиметильного производного. T½ — 22 ч, выводится с желчью. Назначают 1 раз в сутки внутрь.

8. ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА С УГНЕТАЮЩИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ: НЕЙРОЛЕПТИКИ, ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ, СЕДАТИВНЫЕ

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

Первое антипсихотическое средство — хлорпромазин в 1950 г. во Франции синтезировал химик П. Шарпантье. В России хлорпромазин был синтезирован в 1955 г. во Всесоюзном химико-фармацевтическом институте и изучен академиком РАМН М.Д. Машковским и соавт.; в 1968 г. получен атипичный нейролептик клозапин. В 1980–1990 гг. в клиническую практику были введены многие современные антипсихотические средства, устраняющие продуктивную, негативную и аффективную симптоматику и улучшающие когнитивные функции у больных шизофренией без провокации экстрапирамидных расстройств. Термин «нейролептики» предложен в 1967 г. во время разработки первой классификации психотропных препаратов.

Препараты оказывают антипсихотическое и в той или иной степени выраженное седативное действие. Антипсихотический эффект проявляется в устранении продуктивной симптоматики психозов (бреда, галлюцинаций), психомоторного возбуждения и задержке дальнейшего развития заболевания.

Психоседативное действие характеризуется общим успокоением, сопровождающимся устранением аффективной напряженности, снижением беспокойства, тревоги, понижением двигательной активности.

Классификация

I. Типичные нейролептики.

1. Производные фенотиазина.

А. Алифатические.

- Хлорпромазин (Аминазин♠).
- Левомепромазин (Тизерцин♠).

Б. Пиперазиновые.

- Трифлуоперазин (Трифтазин♠).

- Флуфеназин (фторфеназин℘).
- Перфеназин (Этаперазин♠).

В. Пиперидиновые.
- Тиоридазин (Сонапакс♠).
- Перициазин (Неулептил♠).

2. Производные бутирофенона.
– Галоперидол (галофен℘).
– Дроперидол (дридол℘, дролептан℘).
– Трифлуперидол (триседил℘).
3. Производные тиоксантена.
– Хлорпротиксен (Труксал♠).
4. Производные индола.
– Дикарбин (карбидин℘).

II. Атипичные нейролептики.

1. Производные бензодиазепина.
– клозапин (Азалептин♠, Лепонекс♠).
– оланзапин (Зипрекса♠).
– кветиапин (Сероквель♠).
2. Замещенные бензамиды.
– сульпирид (Эглонил♠).
3. Производные бензизоксазола.
– рисперидон (Рисполепт♠).

Механизм действия. Препараты угнетают катехоламинореактивные (адрено- и дофаминореактивные) системы гипоталамуса и ретикулярной формации мозга и понижают их чувствительность к нейромедиаторам. Ослабление интенсивности катехоламинергических процессов мозга является одним из патогенетических элементов механизма действия нейролептиков: ряд психопатологических процессов сопровождается изменением образования, накопления и обмена нейромедиаторов норадреналина и дофамина (рис. 8.1).

Антипсихотическое действие. Препараты по конкурентному принципу блокируют рецепторы дофамина, преимущественно постсинаптические дофаминовые D_2-рецепторы мезолимбической системы. Для проявления клинического эффекта необходима блокада примерно 70% рецепторов. Блокада рецепторов дофамина подавляет повышенную активность лимбической системы, восстанавливает способность стриатума гасить информационные помехи и регулировать произвольные движения.

С угнетением медиаторной активности дофамина связан и основной побочный эффект — экстрапирамидные расстройства. Помимо блокирования рецепторов, чувствительных к дофамину и норадреналину, они нарушают высвобождение этих биогенных аминов и их нейрональный захват. Антипсихотическое действие обусловлено и взаимодействием нейролептиков с рецепторами серотонина. Блокада $5HT_{2A}$-рецепторов коры больших полушарий ослабляет симптоматику психозов, депрессию, улучшает познавательные функции. Блокада $5\text{-}HT_{2C}$-рецепторов дает противотревожный эффект, повышает аппетит.

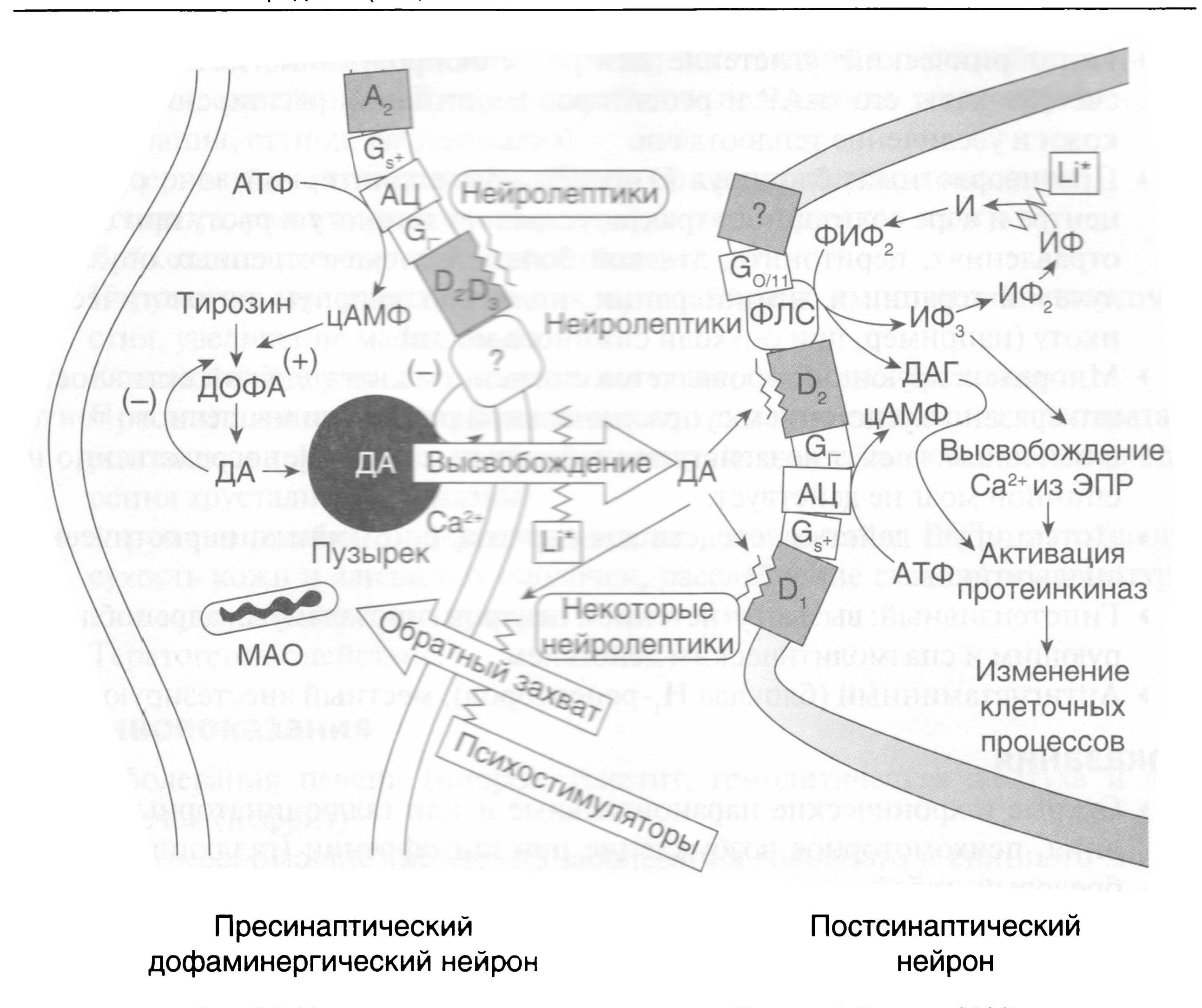


Рис. 8.1. Механизм действия нейролептиков (Гилман А.Г. и др., 2006)

Седативное действие. Частично связано с влиянием на восходящую ретикулярную формацию ствола головного мозга. Блокируя α-АР в ретикулярной формации среднего мозга, препараты угнетают передачу нервных импульсов с коллатералей специфических афферентных путей на нейроны ретикулярной формации. В седативном эффекте играет роль также влияние на лимбическую систему и гипоталамус.

Фармакологические эффекты и механизм их развития на примере аминазина

- Антипсихотический: подавляет основные проявления психоза — галлюцинации, бред, агрессивность, а также снижает психомоторное возбуждение.
- Нейролептический: вызывает эмоциональное безразличие, то есть подавляет отрицательные и положительные эмоции при сохранении ясного сознания.
- Психоседативный: общее угнетение, снижение двигательной активности, ориентировочных реакций; в больших дозах — гипнотический эффект: наступает поверхностный сон, легко прерываемый внешним раздражением.

- Гипотермический: угнетение центра теплопродукции гипоталамуса за счет блокады его α-АР и рецепторов серотонина, расширение сосудов кожи и увеличение теплоотдачи.
- Противорвотный: блокируя D_2-рецепторы в триггерной зоне рвотного центра и ядре солитарного тракта, устраняет тошноту и рвоту при острых отравлениях, перитоните, лучевой болезни, злокачественных опухолях, лучевой терапии и химиотерапии, подавляет упорную патологическую икоту (например, при опухоли спинного мозга).
- Миорелаксирующий: проявляется снижением двигательной активности, что связано с угнетением супраспинальной регуляции мышечного тонуса в основном за счет воздействия на базальные ядра. Непосредственно на спинной мозг не действует.
- Потенцирует действие средств для наркоза, снотворных, наркотических анальгетиков.
- Гипотензивный: вызван угнетением центров гипоталамуса, адреноблокирующим и спазмолитическим действием.
- Антигистаминный (блокада H_1-рецепторов), местный анестезирующий.

Показания

- Острые и хронические параноидальные и/или галлюцинаторные состояния, психомоторное возбуждение при шизофрении (галлюцинаторно-бредовый, гебефренический, кататонический синдромы), маниакальное возбуждение при маниакально-депрессивном психозе, психотические расстройства при эпилепсии, ажитированная депрессия (при пресенильном и маниакально-депрессивном психозе), алкогольный психоз, а также другие заболевания с продуктивной симптоматикой и возбуждением.
- Повышение мышечного тонуса, эпилептический статус (при нсэффективности других препаратов).
- Болезнь Меньера, неукротимая рвота беременных, лечение противоопухолевыми препаратами, лучевая терапия.
- Потенцирование наркоза, создание управляемой гипотензии при операциях с экстракорпоральным кровообращением, нейролептанальгезия (дроперидол в комплексе с фентанилом).
- Искусственная гипотермия (операции на сердце, головном мозге), злокачественная гипертермия.
- Купирование гипертонического криза при неэффективности антигипертензивных средств.
- Торпидный болевой синдром, в том числе каузалгия (в сочетании с анальгетиками); невралгия тройничного нерва (левомепромазин).

Побочные эффекты

- Акатизия (нарушение двигательных функций, сопровождающееся внутренним беспокойством, потребностью пребывать в постоянном движении), лекарственный паркинсонизм, поздняя дискинезия (непроизвольные сокращения мышц лица, туловища, конечностей), депрессия, каталепсия, злокачественный нейролептический синдром (прогрессирующая

мышечная ригидность, гипертермия, вегетативные расстройства: тахикардия, колебания АД, профузный пот, недержание мочи, спутанность сознания, ступор, рабдомиолиз).

- Артериальная гипотензия (особенно при внутривенном введении).
- Тошнота, рвота (при приеме внутрь), холестатическая желтуха.
- Лейкопения, агранулоцитоз (клозапин).
- Нарушение менструального цикла, галакторея, импотенция, гинекомастия, увеличение массы тела.
- Контактный дерматит, пигментация кожи, фотосенсибилизация.
- При длительном применении в высоких дозах — отложение препарата в роговице и хрусталике, что может ускорять процессы естественного старения хрусталика (аминазин).
- Атропиноподобные эффекты: мидриаз, повышение ВГД, тахикардия, сухость кожи и слизистых оболочек, расслабление гладкой мускулатуры кишечника и мочевого пузыря.
- Тератогенное действие.

Противопоказания

- Заболевания печени (цирроз, гепатит, гемолитическая желтуха и др.) и почек (нефрит).
- Прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга, паркинсонизм.
- Выраженное угнетение функции ЦНС и коматозные состояния любой этиологии.
- Черепно-мозговая травма.
- Декомпенсация сердечной деятельности, стойкая артериальная гипотензия.
- Заболевания кроветворной системы.
- Беременность, период грудного вскармливания.

Ограничения в назначении препарата, связанные с профессиональной деятельностью пациента.

Особенности препаратов по группам

Типичные нейролептики

Хлорпромазин (Аминазин*)

- Производное фенотиазина, алифатическое. При приеме внутрь максимальная концентрация в крови — через 2–4 ч, при внутримышечном — через 1–2 ч. Дает эффект первого прохождения через печень, проходит через ГЭБ.
- Метаболизм в печени включает гидроксилирование, конъюгирование с глюкуроновой кислотой, N-окисление, окис-

Рис. 8.2. 2-Хлор-N,N-диметил-10Н-фенотиазин-10-пропанамин (в виде гидрохлорида)

ление атомов серы, деалкилирование. T½ — около 30 ч, выводится почками и с желчью в виде метаболитов. Назначают внутрь 3–4 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно.

Левомепромазин (Тизерцин*)

Рис. 8.3. (R)-2-Метокси-N,N,β-триметил-10Н-фенотиазин-10-пропанамин [в виде малеата (1:1) или гидрохлорида]

- Производное фенотиазина, алифатическое. В отличие от аминазина, содержит метоксильную группу вместо атома хлора в положении 2 фенотиазинового ядра и дополнительную метильную группу в алкиламиновой цепи. По фармакологическим свойствам близок к аминазину. Оказывает сильное анальгезирующее действие, обладает некоторой антидепрессивной активностью. Максимальная концентрация в крови при приеме внутрь и внутримышечном введении составляет соответственно 1–3 и 0,5–1,5 ч, проходит через ГЭБ.
- Метаболизируется в печени путем деметилирования с образованием сульфатных и глюкуронидных конъюгатов; N-дезметилмонометотримепразин обладает фармакологической активностью, остальные метаболиты неактивны. Выводится преимущественно в виде метаболитов почками и с желчью. T½ — 15–30 ч. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно.

Трифлуоперазин (Трифтазин*)

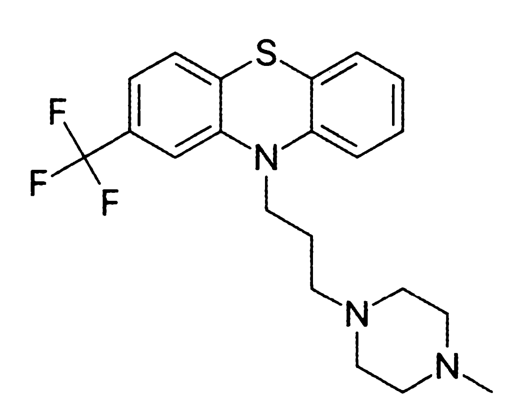


Рис. 8.4. 10-[3-(4-Метил-1-пиперазинил)пропил]-2-(трифторметил)-10Н-фенотиазин (и в виде гидрохлорида)

- Производное фенотиазина, пиперазиновое. В отличие от аминазина, вместо атома хлора в положении 2 фенотиазинового ядра содержит трифторметильную группу, а в боковой цепи — ядро пиперазина, замещенное при атоме азота в положении 4 метильной группой. Антипсихотическое действие сочетается с умеренным стимулирующим эффектом. В сравнении с аминазином адреноблокирующий и потенцирующий эффекты выражены слабо. Биодоступность — 35% (эффект первого прохождения через печень), максимальная концентрация в крови при приеме внутрь — через 2–4 ч, при внутримышечном введении — через 1–2 ч. Проходит через ГЭБ, проникает в грудное молоко.

- Метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Выводится почками, с желчью. T½ — 15–30 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, внутримышечно.

Флуфеназин (фторфеназин*)

Рис. 8.5. 4-[3-[2-(Трифторметил)-10Н-фенотиазин-10-ил]пропил]-1-пиперазинилэтанол

- Производное фенотиазина, пиперазиновое. Подобно трифтазину, содержит в положении 2 фенотиазинового ядра трифторметильную группу. Выраженное антипсихотическое действие (в 25 раз превосходит хлорпромазин) в сочетании с незначительным активизирующим эффектом. Седативное действие наблюдается при повышении дозы препарата. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер.
- Метаболизируется в печени при участии ферментов системы цитохрома P450 (в том числе изофермента CYP2D6). Выводится почками и с желчью, T½ — 15–20 ч. Назначают внутрь 3–4 раза в сутки, внутримышечно.

Флуфеназин (Модитен депо*) обладает пролонгированным действием.

Перфеназин (Этаперазин*)

Рис. 8.6. 4-[3-(2-Хлор-10Н-фенотиазин-10-ил)пропил]-1-пиперазинэтанол

- Производное фенотиазина, пиперазиновое. По силе антипсихотического и противорвотного действия превосходит хлорпромазин в сочетании с активирующим влиянием. Антипсихотический эффект развивается через 4–7 дней, достигает максимума через 1,5–6,0 мес. Биодоступность составляет 40%, максимальная концентрация в плазме крови при приеме внутрь — через 1–3 ч.

- Метаболизируется в печени путем сульфоксилирования, гидроксилирования, деалкилирования и глюкуронирования. Выводится преимущественно почками. T½ препарата — 9–12 ч, метаболитов — 10–19 ч. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

Тиоридазин (Сонапакс♠). Перициазин (Неулептил♠)

Тиоридазин

Перициазин

Рис. 8.7. Пиперидиновые производные фенотиазина: Тиоридазин: 10-[2-(1-Метил-2-пиперидинил) этил]-2-(метилтио)-10Н-фенотиазин. Перициазин: 10-[3-(4-Гидрокси-1-пиперидинил)пропил]-10Н-фенотиазин-2-карбонитрил

Производные фенотиазина, пиперидиновые. Обладают умеренным антипсихотическим, седативным и выраженным противотревожным действием. Противотревожное действие проявляется устранением страха, тревоги, агрессии и не сопровождается вялостью, заторможенностью, сонливостью и эмоциональной подавленностью. В малых и средних дозах оказывают антидепрессивное действие, обладают мягким успокаивающим действием, снижают конфликтность, злобность, агрессивность, нормализуют поведенческие реакции («корректоры поведения»).

Тиоридазин (Сонапакс♠)

- Биодоступность — 60%, максимальная концентрация в крови — через 1–4 ч. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени с участием изофермента CYP2D6 до активных метаболитов (мезоридазина и сульфоридазина), выводится почками и с желчью. T½ — 6–40 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Перициазин (Неулептил♠)

- Подвергается эффекту первого прохождения через печень, максимальная концентрация в крови — в течение 2 ч, проходит через ГЭБ, проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени (гидроксилирование и конъюгация), включается в энтерогепатическую циркуляцию, выводится почками, с желчью. T½ — 12–30 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Галоперидол (галофен℘)

- Производное бутирофенона. Высокая антипсихотическая активность сочетается с умеренным седативным эффектом, оказывает активи-

зирующее действие. В 50 раз сильнее аминазина по противорвотному эффекту. Биодоступность — 60–70%. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме внутрь — через 2–6 ч, проникает через ГЭБ и плаценту.

- Подвергается биотрансформации в печени, выводится почками и с желчью в виде неактивных метаболитов. Т½ — 12–37 ч. Назначают внутрь 3 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно.

Рис. 8.8. 4-[4-(4-Хлорфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-(4-фторфенил)-1-бутанон (в виде деканоата или лактата)

Дроперидол (дридол®, дролептан®)

Рис. 8.9. 1-{1-[3-пара-Фторбензоил)пропил]-1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридил}2-бензимидазолинон

- Производное бутирофенона. Вызывает быстрое, сильное, но кратковременное действие: эффект при внутривенном введении — через 2–5 мин, достигает максимума через 20–30 мин, продолжается до 2–3 ч.
- Метаболизируется в печени. Выводится почками в виде метаболитов. Т½ — 2 ч. Назначают внутривенно, внутримышечно.

Трифлуперидол (триседил®)

- Производное бутирофенона. По строению и действию близок к галоперидолу. Отличается наличием группы CF_3 в мета-положении фенильного ядра (у пиперидина) вместо атома Cl в пара-положении у галоперидола. По антипсихотическому действию превосходит галоперидол в 4 раза.

Рис. 8.10. 1-(4-Фторфенил)-4-[4-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидинил]-1-бутанон (и в виде гидрохлорида)

- Назначают внутрь 2—4 раза в сутки, внутримышечно.

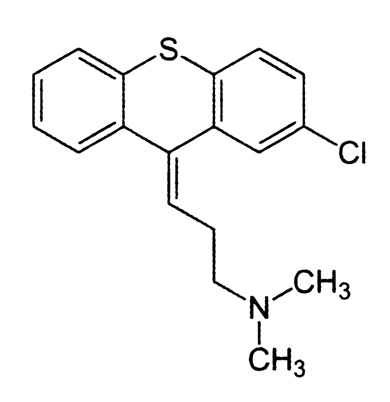


Рис. 8.11. (Z)-3-(2-Хлор-9Н-тиоксантен-9-илиден)-N,N-диметил-1-пропанамин (и в виде гидрохлорида)

Хлорпротиксен (Труксал♣)

- Производное тиоксантена. По выраженности антипсихотического действия уступает производным фенотиазина. Обладает антидепрессивной активностью, оказывает умеренное седативное и тимоаналептическое (улучшение настроения, устранение тоски, безынициативности, заторможенности, тревоги и страха) действие. При приеме внутрь действие наступает через 20 мин. Биодоступность — 12%: подвергается пресистемному метаболизму в стенках кишечника и печени. Проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени преимущественно путем сульфоокисления и N-деметилирования боковой цепи, подвергается энтерогепатической циркуляции. Выводится почками и с желчью. T½ — 16 ч. Назначают внутрь 3—4 раза в сутки, внутримышечно.

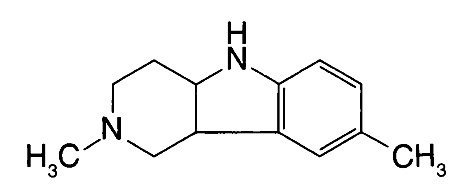


Рис. 8.12. 2,3,4,4а,5,9b-Гексагидро-2,8-диметил-1Н-пиридо[4,3-b]индол

Дикарбин (карбидин℘)

- Производное индола. Антипсихотическое действие сочетается с умеренным антидепрессивным эффектом. Биодоступность низкая.
- Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится преимущественно почками. Назначают внутрь 3 раза в сутки, внутримышечно.

Атипичные нейролептики

В отличие от типичных нейролептиков, в меньшей степени блокируют D_2-рецепторы нигростриарной системы и гипоталамуса, вызывают блокаду этих рецепторов в течение непродолжительного срока, являются антагонистами рецепторов дофамина в лимбической системе и префронтальной коре, а также блокируют $5HT_{2A}$-рецепторы; экстрапирамидные расстройства и эндокрин-

ные нарушения возникают значительно реже. Имеют высокий аффинитет к дофаминовым D_4-рецепторам. Различаются между собой по профилю психотропного действия и спектру побочных эффектов.

Клозапин (Азалептин♠, Лепонекс♠)

- Производное дибензодиазепина по химической структуре является трициклическим соединением. Высокий аффинитет к D_1-, D_4-рецепторам (в лимбической системе) и $5HT_{2A}$-рецепторам; высокая антипсихотическая активность. Биодоступность — 50–60% (подвергается пресистемной элиминации), максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 2,5 ч. Проникает через ГЭБ.
- Метаболизируется в печени до неактивных метаболитов, выводится почками (50%), с желчью (30%). T½ — до 12 ч. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки, внутримышечно.

Рис. 8.13. 8-Хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-5H-дибензо[b,e][1,4]диазепин

Оланзапин (Зипрекса♠)

- Производное тиенобензодиазепина. В отличие от клозапина, в химической структуре при бензодиазепиновом ядре содержит метилтиенильную группу вместо фенильной. Максимальная концентрация в плазме крови — через 6 ч; 40% дозы препарата подвергается пресистемному метаболизму. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер.
- Метаболизм — в печени путем окисления и глюкуронидации, опосредованный цитохромом P450. Метаболиты выводятся почками. T½ — 29–55 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 8.14. 2-Метил-4-(4-метил-1-пиперазинил)-10H-тиено[2,3-b][1,5] бензодиазепин

Кветиапин (Сероквель♠)

- Атипичный нейролептик, производное дибензотиазепина. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкветиапин (норкветиапин) взаимодействуют с широким спектром нейротрансмиттерных рецепторов головного мозга. Проявляют более высокое сродство к $5HT_2$-рецепторам (по сравнению с D_1- и D_2-рецепторами), обладают также высоким сродством к H_1-рецепторам и α_1-АР и менее активны по отношению к α_2-АР.
- Метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 с образованием активного метаболита N-дезалкилкветиапина. T½ — около 7 ч, выводится почками (73%) и с желчью (21%) в виде неактивных метаболитов. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Рис. 8.15. 2-[2-(4-Дибензо[b,f][1,4] тиазепин-11-ил-1-пипразинил)этокси]этанол (и в виде гемифумарата)

Рис. 8.16. 5-(Аминосульфонил)-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-2-метоксибензамид

Сульпирид (Эглонил*)

- По химической структуре — замещенный бензамид. Характеризуется регулирующим влиянием на ЦНС: сочетает умеренную антипсихотическую активность с антидепрессивными свойствами и слабым успокаивающим эффектом, но при наличии у больных вялости и заторможенности вызывает мягкую стимуляцию; обладает тимоаналептическим, анксиолитическим действием. Оказывает цитопротективное действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта. Биодоступность — 25–35% (эффект первого прохождения через печень), максимальная концентрация в плазме крови при пероральном и парентеральном введении составляет соответственно 4.5 и 0.5 ч.
- В небольшой степени подвергается метаболизму в печени, выводится почками преимущественно в неизмененном виде. T½ — 7 ч. Назначают внутрь 2 раза в сутки, внутримышечно.

Рисперидон (Рисполепт*)

Рис. 8.17. 3-[2-[4-(6-Фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидино]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он

- Производное бензизоксазола. Основное отличие от других препаратов — тропность больше к 5-HT_2, чем к D_2-рецепторам, и более постепенное связывание D_2-рецепторов. Биодоступность — 70%, максимальная концентрация в плазме крови — через 1–2 ч.
- Основной путь биотрансформации — гидроксилирование с образованием активного метаболита 9-гидроксиперидона. Выводится почками (70%) и с желчью (15%). T½ рисперидона и активного метаболита составляет соответственно 3 и 24 ч. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ, АТАРАКТИКИ, ПРОТИВОТРЕВОЖНЫЕ СРЕДСТВА)

Термин «транквилизаторы» появился в 1957 г. (от лат. *tranquillare* — «успокаивать»).

Разработка первых препаратов относится к 50-м гг. XX столетия. История применения анксиолитиков началась с внедрения в клиническую прак-

тику мепробамата в 1955 г., хлордиазепоксида — в 1959 г. Через год после хлордиазепоксида на фармацевтическом рынке появился диазепам. Сегодня группа транквилизаторов насчитывает более 100 препаратов. В наиболее популярном ряду производных бензодиазепина синтезировано свыше 3000 соединений, из которых более 40 используется в клинической практике. Основным для этих веществ является анксиолитический (транквилизирующий) эффект: уменьшение внутреннего напряжения, устранение беспокойства, тревоги, страха. Большинство анксиолитиков оказывают седативное действие.

Классификация

1. Производные бензодиазепина.
   - Короткого действия (T½ — менее 6 ч).
     - Мидазолам (Дормикум♠).
   - Средней продолжительности действия (T½ — 6–24 ч).
     - Оксазепам (Нозепам♠, Тазепам♠).
     - Алпразолам (Ксанакс♠).
   - «Дневные» транквилизаторы.
     - Медазепам (Мезапам♠, рудотель♠).
     - Тофизопам (Грандаксин♠).
   - Длительного действия (T½ — 24–48 ч).
     - Диазепам (седуксен♠, Реланиум♠, Сибазон♠).
     - Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам♠).
2. Препараты небензодиазепиновой структуры («дневные» транквилизаторы).
   - Производное бициклических бисмочевин.
     - Тетраметилтетраазабициклооктандион (Мебикар♠, Адаптол♠).
   - Производное азаспиродекандиона.
     - Буспирон (Спитомин♠).
   - Производное меркаптобензимидазола.
     - Фабомотизол (Афобазол♠).

Механизм действия бензодиазепинов. Анксиолитики бензодиазепиновой структуры являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, ассоциированных как аллостерические центры с $ГАМК_А$-рецепторами в нейронах коры больших полушарий, гиппокампа, амигдалы, стриатума, таламуса, гипоталамуса, мозжечка, ретикулярной формации, спинного мозга. Активируя бензодиазепиновые рецепторы, выполняют функцию модуляторов — усиливают связывание ГАМК с $ГАМК_А$-рецепторами. В результате увеличивается частота открытия хлорных каналов в мембране нейронов, происходит гиперполяризация мембраны и развивается торможение. Эффекты анксиолитиков возникают только в присутствии ГАМК и при условии, что $ГАМК_А$-рецепторы не блокированы. Различия фармакологических эффектов отдельных анксиолитиков обусловлены вариабельной структурой бензодиазепиновых и $ГАМК_А$-рецепторов.

Фармакологические эффекты

- Анксиолитический: препятствуют формированию доминантного очага отрицательных эмоций, уменьшают их вегетативное и эндокринное сопровождение, вызывают торможение коры больших полушарий, что проявляется уменьшением тревоги, страха, эмоциональной напряженности.
- Седативный: уменьшают влияние на восходящую активирующую ретикулярную формацию ствола головного мозга; вызывают сонливость, снижение уровня бодрствования, концентрации внимания, уменьшение скорости реакции.
- Миорелаксирующий: снижают влияние на полисинаптические спинальные рефлексы (вставочные нейроны боковых рогов спинного мозга).
- Противосудорожный: связан с действием на рецепторы, находящиеся в гиппокампе.
- Потенцирующий: в отношении снотворных, средств для наркоза, наркотических анальгетиков.
- Снотворный: быстрое наступление сна, увеличение его продолжительности.
- Антероградная амнезия (снижение памяти на события, происходившие после приема препарата).
- Вегетостабилизирующий: торможение нейронов лимбико-ретикулярного комплекса (центральная регуляция вегетативной нервной системы). Проявляется уменьшением вегетативных проявлений тревоги (нестабильность АД, тахикардия, повышенная потливость, нарушение функции ЖКТ и др.).

Особенности отдельных препаратов

Диазепам (Седуксен♠, Сибазон♠, Реланиум♠)

Рис. 8.18. 7-Хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он

- Производное бензодиазепина длительного действия. Биодоступность — 75%. Максимальная концентрация в крови — через 0,5–2,0 ч (при приеме внутрь), 0,5–1,5 ч (при внутримышечном введении). Проходит через ГЭБ, плаценту, проникает в грудное молоко.
- Подвергается биотрансформации (98–99%) в печени с образованием активных метаболитов: дезметилдиазепама (нордиазепама), оксазепама и темазепама. Выводится в основном почками (0,5–2,0% в неизмененном виде, около 70% в виде метаболитов) и с желчью (около 10%). T½ — 30–50 ч. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно.

Показания: невротические и неврозоподобные состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, тревогой, страхом, повышенной раздражитель-

ностью; нарушения сна; абстинентный синдром (алкоголь, наркотические анальгетики); премедикация: в качестве компонента комбинированного наркоза (при атаралгезии в сочетании с анальгетиками); эпилепсия (в составе комбинированной терапии): эпилептический статус, столбняк (внутривенно); спастические состояния центрального генеза, а также при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся напряжением скелетных мышц; психосоматические заболевания (гипертоническая болезнь, стенокардия и др.).

Побочные эффекты: вялость, сонливость, повышенная утомляемость, атаксия, притупление эмоций, снижение быстроты реакций и концентрации внимания, парадоксальные реакции (острое возбуждение, тревога, кошмарные сновидения, неадекватное поведение), антероградная амнезия; повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы; нарушение менструального цикла, понижение либидо; привыкание, лекарственная зависимость, синдром отмены, синдром последействия (мышечная слабость, снижение работоспособности); реакции в месте введения (тромбоз, флебит, формирование инфильтратов); при быстром внутривенном введении — коллаптоидное состояние, нарушение дыхания; тератогенное действие.

Ограничения в назначении препарата, связанные с профессиональной деятельностью пациента.

Противопоказания: тяжелые нарушения функций печени и почек; миастения, церебральная и спинальная атаксия; наркотическая или алкогольная зависимость (за исключением лечения абстинентного синдрома); тяжелая сердечная и дыхательная недостаточность; беременность, период кормления грудью.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам*)

H
N
O
N
Br
Cl

Рис. 8.19. 7-Бром-5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он

- Производное бензодиазепина длительного действия. По силе анксиолитического эффекта превосходит другие транквилизаторы. Максимальная концентрация в крови — через 1–2 ч при приеме внутрь.
- Метаболизируется в печени, выводится преимущественно почками в виде метаболитов. Т½ — 6–18 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно.

Рис. 8.20. 8-Хлор-6-(2-фторфенил)-1-метил-4Н-имидазо[1.5-а][1.4]бензодиазепин (в виде гидрохлорида или малеата)

Мидазолам (Дормикум*)

- Производное бензодиазепина короткого действия. Биодоступность — 90%, максимальная концентрация в крови — через 2 ч. При внутримышечном введении начало действия через 15 мин, внутривенном — 5 мин.
- Подвергается биотрансформации в печени путем гидроксилирования с участием изофермента системы цитохрома P450. Выводится почками в виде глюкуроновых конъюгатов (менее 1% — в неизмененном виде). $T_{½}$ — 1.5–3.0 ч. Назначают внутрь, внутримышечно, внутривенно.

Дополнительные показания: вводный наркоз (внутривенно).

Рис. 8.21. 7-Хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин (в виде гидрохлорида)

Медазепам (Мезапам*, рудотель*)

- Производное бензодиазепина средней продолжительности действия. Выраженный анксиолитический эффект. Седативный, снотворный, миорелаксирующий и противосудорожный эффекты практически отсутствуют. Не нарушает работоспособность — «дневной» транквилизатор. Биодоступность — 50–75%, максимальная концентрация в крови — через 1–2 ч. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени путем гидроксилирования, N-деметилирования, окисления с образованием активных метаболитов (оксазепама, дезметилмедазепама, диазепама). Выведение метаболитов, связанных с глюкуроновой кислотой, почками (63–85%), с желчью (15–37%). T½ (с учетом метаболитов) — 20–176 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Показания: неврозы, неврозоподобные состояния.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства, аллергические реакции.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания.

Рис. 8.22. 2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион

Тетраметилтетраазабициклооктандион (Мебикар*, Адаптол*)

- Производное тетраметилтетраазабициклооктандиона. «Дневной» транквилизатор, обладает умеренной анксиолитической активностью. Биодоступность — 77–80%, максимальная концентрация в крови — через 30 мин.
- Выводится преимущественно почками (55–70%), а также с желчью в неизмененном виде в течение суток. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Показания: неврозы, неврозоподобные состояния.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства, аллергические реакции.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания.

Буспирон (Спитомин*)

Рис. 8.23. 8-[4-[4-(2-Пиримидинил)-1-пиперазинил]бутил]-8-азаспиро[4.5]декан-7,9-дион (в виде гидрохлорида)

Механизм действия: обладает высокой аффинностью к пре- (агонист) и постсинаптическим (частичный агонист) серотониновым рецепторам подтипа $5HT_{1A}$. Уменьшает синтез и высвобождение серотонина, активность серотонинергических нейронов, в том числе в дорсальном ядре шва. Активные метаболиты буспирона обладают адренергическим влиянием: связанный с этим общий подъем настроения объясняет антидепрессивный эффект. Не обладает сродством к бензодиазепиновым рецепторам, не влияет на связывание ГАМК. «Дневной» транквилизатор.

- Производное азаспиродекандиона. Выраженный анксиолитический эффект. Максимальная концентрация в крови — через 40–90 мин. Биодоступность — 4%: при первом прохождении через печень гидроксилируется и деалкилируется. N-деалкилированный метаболит 1-пиримидинилпиперазин фармакологически активен. Эффект развивается постепенно, проявляется через 7–14 дней и достигает максимума через 4 нед.
- Подвергается метаболизму в печени. Выводится преимущественно в виде метаболитов почками (29–63%), с желчью (18–38%). T½ буспирона — 2–3 ч, T½ активного метаболита — 4,8 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Показания: неврозы, синдром вегетативной дистонии.

Побочные эффекты: головокружение, головная боль, синдром двигательного беспокойства.

Противопоказания: тяжелые нарушения функций печени, почек; беременность, период грудного вскармливания.

Фабомотизол (Афобазол*)

Рис. 8.24. 4-[2-[(6-этокси-1H-бензимидазол-2-ил)сульфанил]этил]морфолин

Механизм действия. Селективный небензодиазепиновый анксиолитик. Действуя на ω_1-рецепторы в нервных клетках головного мозга, восстанавливает чувствительность ГАМК/бензодиазепиновых рецепторов к эндогенным медиаторам торможения. Повышает биоэнергетический потенциал нейронов и оказывает нейропротективное действие. Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического и стимулирующего эффектов. Восстанавливает нарушенные когнитивные функции. «Дневной» транквилизатор.

- Производное меркаптобензимидазола. Подвергается эффекту первого прохождения через печень. Эффект развивается на 5–7-й день лечения, максимальный — достигается к концу 4-й недели.
- Метаболизируется в печени путем гидроксилирования и окисления. Выводится преимущественно в виде метаболитов почками и частично с желчью. $T^{1/2}$ — 8 ч. Назначают внутрь 3 раза в сутки.

Показания: неврозы, тревожные расстройства при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, органов пищеварения, неврастении, расстройствах адаптации.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Противопоказания: беременность; период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

От латинского слова *sedatio* — «успокоение». Оказывают общее успокаивающее действие на ЦНС, уменьшают выраженность реакций на различные внешние раздражители и дневную активность. Усиливают процессы торможения и ослабляют процессы возбуждения в коре больших полушарий, облегчают наступление естественного сна, не вызывают миорелаксации, атаксии, психической и физической зависимости.

Классификация

1. Препараты брома.
   - Калия бромид.
   - Натрия бромид.
2. Средства растительного происхождения.
   - Препараты валерианы, пустырника, пассифлоры, пиона.
3. Комбинированные средства.
   - Корвалол♠ (мяты перечной листьев масло, фенобарбитал, этилбромизовалерианат).
   - Ново-пассит♠.
   - Персен ♠ (экстракт корневищ с корнями валерианы лекарственной, экстракт травы мелиссы лекарственной, экстракт листьев мяты перечной).

Показания: неврозы, повышенная раздражительность, бессонница.

Бромиды

В связи с медленным выведением из организма кумулируют и могут быть причиной хронического отравления — бромизма. Проявляется это общей заторможенностью, апатией, нарушением памяти; типичны кожные поражения. Раздражающее действие бромидов приводит к воспалению слизистых оболочек, что сопровождается кашлем, насморком, конъюнктивитом, диареей. Лечение бромизма: прекращение приема препарата, ускорение выведения из организма (внутривенно натрия хлорид, салуретики).

Средства растительного происхождения

Препараты валерианы (настой, настойка, экстракт) содержат эфирное масло, валериановую кислоту, борнеол, органические кислоты, некоторые алкалоиды.

Препараты травы пустырника (настой, настойка), изготовляемые из пустырника пятилопастного и пустырника сердечного, содержат эфирное масло, алкалоиды, сапонины, дубильные вещества.

Комбинированные средства

Корвалол* (мяты перечной листьев масло, фенобарбитал, этилбромизовалерианат)

Состав: этиловый эфир бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, едкий натрий (для перевода фенобарбитала в растворимый фенобарбитал-натрий), масло мяты перечной, этанол.

Ново-пассит*

Состав: гвайфенезин и экстракты боярышника, хмеля, зверобоя, мелиссы, пассифлоры, бузины и валерианы.

Персен* (экстракт корневищ с корнями валерианы лекарственной, экстракт травы мелиссы лекарственной, экстракт листьев мяты перечной)

Состав: экстракты корневищ валерианы, травы мелиссы, мяты перечной.

9. ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА С ВОЗБУЖДАЮЩИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ: ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ, АНТИДЕПРЕССАНТЫ, АНАЛЕПТИКИ

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Группа психотропных препаратов, повышающих умственную и физическую работоспособность (особенно при утомлении), улучшающих способность к восприятию внешних раздражителей (обостряют зрение, слух, ускоряют ответные реакции), повышающих настроение, снимающих усталость и временно снижающих потребность во сне.

Впервые амфетамин был синтезирован в 1887 г. в Германии в виде рацемической смеси румынским химиком Л. Еделяну. Психоактивные свойства амфетамина были обнаружены американским биохимиком Г. Аллесом в 1929 г. В современной медицинской практике амфетамин (фенамин℘) не применяется.

Кофеин в чистом виде впервые получен в 1828 г. французскими химиками и фармацевтами П. Пеллетье и Ж. Каванту, в 1832 г. его состав был установлен немецкими химиками Ф. Велером, Х.Г. Пфаффом и Ю. Либихом. Структура кофеина была выяснена к концу XIX в. в Германии Г.Э. Фишером, который впервые синтезировал кофеин. Он стал лауреатом Нобелевской премии по химии 1902 г., которую получил отчасти за эту работу. Физиологические особенности действия кофеина на ЦНС были изучены И.П. Павловым и соавт., показавшими, что он усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре большого мозга.

Сиднокарб был синтезирован в 1971 г. одним из основоположников советской фармакологии М.Д. Машковским, а в его клиническом исследовании принимали участие фармакологи и психиатры Ю.А. Александровский, Г.Я. Авруцкий, А.Б. Смулевич.

Адамантилбромфениламин (Ладастен♠) был изобретен в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова в 70-х гг. XX в. Первичная идея этого препарата была в создании средства, которое бы обладало актопротекторным действием. Впервые этот препарат был синтезирован под руководством проф.

Б.М. Пятина, дальнейшее его изучение проводил проф. И.С. Морозов. Было показано, что этот препарат обладает психо- и иммуностимулирующим свойствами.

Под влиянием психостимуляторов нейроны коры больших полушарий генерируют нервные импульсы с оптимальной частотой, обеспечивающей гибкое реагирование на афферентные сигналы. В основе улучшения эмоционально-мотивационного реагирования лежит активация ретикулярной формации среднего мозга и неспецифических ядер таламуса, что сопровождается усилением процессов возбуждения в коре больших полушарий; ослабляется тормозящее влияние нигростриарной системы на спинной мозг. Препараты мобилизуют функциональные и энергетические резервы, что позволяет продолжать интенсивную работу в течение непродолжительного срока.

Классификация

1. Фенилалкиламины.
   - Амфетамин (фенамин♠) (исключен из Государственного реестра ЛС из-за выраженных побочных явлений и высокого риска развития лекарственной зависимости, имеет токсикологическое значение).
2. Производные сиднонимина.
   - Мезокарб (сиднокарб♠).
   - Фепросиднин℘ (сиднофен♠) (исключен из Государственного реестра ЛС).
3. Метилксантины.
   - Кофеин (Кофеин-бензоат натрия♠).
4. Производное адамантана.
   - Адамантилбромфениламин (Ладастен♠).

Показания: заболевания, сопровождающиеся угнетением функций ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем (инфекционные заболевания, отравление наркотическими анальгетиками, снотворными и др.), астенический синдром; для повышения психической и физической работоспособности, устранения сонливости; тревожно-астенический синдром (адамантилбромфениламин); астено-депрессивный синдром (фепросиднин); спазм сосудов головного мозга, в том числе мигрень (кофеин); умеренная артериальная гипотензия (кофеин); энурез; нарколепсия; нарушения дыхания (периодическое дыхание, идиопатическое апноэ, асфиксия) (кофеин); восстановление необходимого уровня легочной вентиляции после общей анестезии (кофеин).

Побочные эффекты: раздражительность, тремор, беспокойство, тахипноэ (кофеин), инсомния; тахикардия, аритмии, повышение АД; тошнота, рвота; обострение язвенной болезни (кофеин); атропиноподобные эффекты (сиднофен).

Противопоказания: АГ, декомпенсация сердечной деятельности; психомоторное возбуждение, эпилепсия, инсомния; беременность, период грудного

вскармливания; детский и подростковый возраст (до 18 лет) [адамантилбромфениламин (Ладастен®)].

Особенности препаратов по группам

Фенилалкиламины

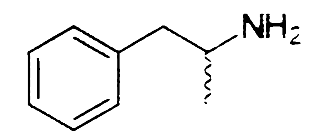


Рис. 9.1. (±)-α-Метилбензолэтанамин (в виде фосфата и сульфата)

Амфетамин (фенамин℘)

Постановлением Правительства РФ от 30 июня 2010 г. № 486 амфетамин был внесен в список наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в РФ запрещен.

Механизм действия основан на увеличении выброса катехоламинов, в особенности дофамина и норадреналина, из пресинаптических окончаний. При нормальной работе дофаминергического синапса выброс дофамина в синаптическую щель осуществляется посредством экзоцитоза везикул, содержащих дофамин. После этого происходит обратный захват дофамина в клетку: транспортер DAT (dopamine active transporter — активный транспортер дофамина) перемещает дофамин из синаптической щели в цитоплазму, а везикулярный транспортер моноаминов — из цитоплазмы в везикулу. При проникновении в клетку амфетамина транспортеры начинают работать в противоположном направлении, перемещая дофамин из везикулы в цитоплазму и далее в синаптическую щель. В результате концентрация дофамина в синаптической щели возрастает, хотя обычный (везикулярный) механизм выброса нейромедиатора уменьшается. Механизм выброса норадреналина под действием амфетамина аналогичен вышеописанному. Выделившиеся катехоламины стимулируют соответствующие рецепторы, имеющиеся в ЦНС. Кроме того, уменьшается нейрональный захват норадреналина и дофамина.

Амфетамин активирует лимбическую систему, стриатум, таламус, гипоталамус, ретикулярную формацию, стимулирует выброс адреналина из надпочечников. Возбуждающий эффект связан с его стимулирующим влиянием на восходящую активирующую ретикулярную формацию ствола головного мозга, а также на нейроны коры головного мозга.

Фармакологические эффекты.

- Психостимулирующий: повышение умственной и физической работоспособности, уменьшение потребности во сне, улучшение настроения.
- Аналептический: прямое стимулирующее влияние на центр дыхания, которое проявляется главным образом на фоне его угнетения.
- Анорексигенный: подавление центра голода (латеральные ядра гипоталамуса) и активация центра насыщения (вентромедиальные ядра гипоталамуса).
- Периферическая α- и β-адреномиметическая активность: сужение периферических сосудов, усиление и учащение сердечных сокращений, повышение АД, расслабление мускулатуры бронхов, мидриаз.

- Увеличение в крови концентрации глюкозы, пирувата, лактата, жирных кислот; метаболический ацидоз, способствует расходованию энергии макроэргов.
- Активация гликогенолиза и липолиза увеличивает доставку к тканям и утилизацию глюкозы и свободных жирных кислот, но разобщает окисление и фосфорилирование.
- Повышение потребности органов в кислороде, нарушение синтеза АТФ.

Побочные эффекты: эйфория, толерантность, кумуляция, лекарственная зависимость (психическая и физическая), анорексия, инсомния, тахикардия, АГ, шизофреноподобный психоз.

Производные сиднонимина

Механизм действия. В отличие от амфетамина (фенамина℘), сильнее действуют на норадренергические, чем на дофаминергические структуры мозга, а также в меньшей степени влияют на высвобождение катехоламинов из различных нейрональных депо. Наряду с влиянием на системы синаптического захвата норадреналина также усиливают биосинтез дофамина из тирозина. Эти нейрохимические особенности действия препаратов определяют различия в клинической эффективности и переносимости их по сравнению с амфетамином.

Фармакологические эффекты. Психостимулирующий: развивается постепенно (отсутствует резкий начальный активирующий эффект) и сохраняется длительное время. Препараты не вызывают эйфорию и двигательное возбуждение; отсутствуют периферические адреномиметические эффекты (повышение АД, тахикардия). В период последействия не отмечается общей слабости и сонливости.

Мезокарб (сиднокарб℘)

Рис. 9.2. N-Фенилкарбамоил-3-(β-фенилизопропил)-сиднонимин

- По химическому строению имеет сходство с амфетамином (фенамином℘), так как содержит фенилизопропильный радикал, но не имеет свободной аминогруппы; атом азота, соответствующий азоту аминогруппы у амфетамина (фенамина℘), является у сиднокарба частью гетероциклической системы — сиднонимина, замещенной в аминогруппе фенилкарбамоильным радикалом.
- Метаболизируется в печени путем С-гидроксилирования бензольного кольца фенилкарбамоильного радикала и алифатической цепи фенилизопропилового заместителя с образованием метаболита α-оксисиднокарба. Выводится почками (60%), с желчью (30%), с выдыхаемым воздухом (10%). Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

Рис. 9.3. 3-(β-Фенилизопропил)-сиднонимина гидрохлорид

Фепросиднин℘ (сиднофен℘)

- По сравнению с сиднокарбом характеризуется значительно меньшим стимулирующим влиянием на ЦНС. Психостимулирующий эффект сочетается с умеренной антидепрессивной активностью (обратимо ингибирует МАО типа А). Проникает через ГЭБ.
- Биотрансформация — в печени, выводится почками. Назначают внутрь.

Метилксантины

Кофеин — алкалоид, содержащийся в листьях чая (около 2%), семенах кофе (1–2%), орехах колы. Получают также синтетическим путем.

Механизм действия. Нейрохимический механизм: конкурентная блокада аденозиновых рецепторов (A_1, A_2), эндогенным агонистом для которых является пуриновый нуклеозид — аденозин (структурное сходство молекулы кофеина и аденозина способствует этому), уменьшающий процессы возбуждения в мозге, поэтому замещение его кофеином приводит к стимулирующему эффекту.

В большой дозе — угнетение ФДЭ, что приводит к накоплению внутриклеточного цАМФ, который усиливает гликогенолиз, липолиз, метаболические процессы в разных органах и тканях, в том числе в мышечной ткани и в ЦНС, повышает желудочную секрецию.

При длительном применении кофеина возможно образование в клетках мозга новых аденозиновых рецепторов, и действие кофеина постепенно уменьшается. При внезапном прекращении употребления кофеина аденозин занимает все доступные рецепторы, что может привести к усилению торможения с явлениями утомления, сонливости, депрессии и др.

Фармакологические эффекты.

- Психостимулирующий — прямое возбуждающее влияние на кору головного мозга: стимулирует психическую деятельность, повышает умственную и физическую работоспособность, двигательную активность, укорачивает время реакций, активирует положительные условные рефлексы. Влияние на ЦНС зависит от дозы кофеина, типа высшей нервной деятельности: в малых дозах (0,05–0,10 г) — стимулирует, а в больших дозах — угнетает. Средняя доза для взрослых — 0,05–0,10 г на прием 2–3 раза в сутки. Для слабого типа нервной системы эффект возбуждения достигается введением небольших доз кофеина, для сильного типа требуются большие дозы (табл. 9.1).
- Аналептический: прямое стимулирующее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры. Увеличивается частота и глубина дыхания, что особенно проявляется при угнетении центра дыхания.
- На спинной мозг действует в больших дозах; за счет облегчения межнейронной передачи возбуждения он усиливает спинномозговые рефлексы.

- Прямое стимулирующее влияние на миокард: увеличение силы и частоты сердечных сокращений (особенно в больших дозах), аритмии, увеличение потребности миокарда в кислороде; возбуждение центра блуждающего нерва приводит к брадикардии. Конечный эффект зависит от преобладания того или иного влияния.
- Непосредственное действие на гладкомышечные клетки стенки сосудов (за счет блокады ФДЭ) вызывает снижение их тонуса. Расширяет коронарные сосуды, сосуды почек, скелетной мускулатуры, вызывает сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, органов брюшной полости; сосуды головного мозга тонизирует. Стимулируя сосудодвигательный центр, кофеин повышает тонус сосудов. Повышает АД при гипотензии. Снижает агрегацию тромбоцитов.
- Спазмолитическое миотропное действие на бронхи, желчные пути.
- Повышение диуреза, что связано с угнетением реабсорбции электролитов в почечных канальцах и увеличением клубочковой фильтрации за счет расширения сосудов почек.
- Другие: активация гликогенолиза, глюконеогенеза (гипергликемия), активация липолиза (повышение содержания свободных жирных кислот в плазме крови), повышение выхода адреналина из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников (в большой дозе), повышение секреции желез желудка.

Таблица 9.1. Эффекты метилксантинов (кофеина) и аденозина

Направленность действия	Метилксантины	Аденозин
ЦНС	Возбуждение	Угнетение
Высвобождение катехоламинов	Увеличивается	Понижается
Частота и сила сердечных сокращений	Увеличиваются	Уменьшаются
Почечный кровоток и выделение ренина	Увеличиваются	Уменьшаются
Высвобождение гистамина из тучных клеток	Уменьшается	Увеличивается
Липолиз в жировой ткани	Повышается	Понижается

Кофеин (Кофеин-бензоат натрия♠)

- Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме внутрь — через 50–75 мин.
- Метаболизму в печени подвергается более 90%: 80% дозы метаболизируется в параксантин, 10% — в теобромин и около 4% — в теофиллин. Эти соединения деметилируются в монометилксантинаты, а затем в метилированные мочевые кислоты. Выведение кофеина и его метаболитов осуществляется почками (в неизменном виде — 1–2%). T½ — 5–10 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, подкожно.

Рис. 9.4. 1,3,7-Триметилксантин (и в виде натрия бензоата)

Производные адамантана

Рис. 9.5. N-(2-Адамантил)-N-(2-п-бромфенил)амин

Адамантилбромфениламин (Ладастен*)

Механизм действия. Усиление синтеза и Ca^{2+}-зависимых процессов высвобождения дофамина из пресинаптических терминалей; блокада его обратного захвата и усиление биосинтеза, обусловленное экспрессией гена тирозингидроксилазы. За счет усиления синтеза дофамина не развивается истощение нейрональных резервов катехоламинов.

Восстановление нарушенной стрессом ГАМК-рецепции и уменьшение экспрессии гена, кодирующего синтез белка-переносчика ГАМК, осуществляющего обратный захват ГАМК из синаптической щели. За счет снижения экспрессии гена, кодирующего синтез данного белка, повышается содержание ГАМК в синаптической щели, что обеспечивает усиление ГАМК-трансмиссии и является фактором повышения связывания лигандов ГАМК-бензодиазепин-хлорионофорным комплексом.

Уменьшение активности избыточно повышенных процессов перекисного окисления липидов, что способствует сохранению целостности и барьерной функции клеточных и митохондриальных мембран.

Фармакологические эффекты.

- Психостимулирующий: повышает физическую и психическую работоспособность, замедляет развитие процессов утомления, ускоряет восстановление в обычных и осложненных гипоксией и гипертермией условиях, способствует улучшению мнестических процессов.
- Анксиолитический: модулирующее влияние на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс.
- Иммуностимулирующий эффект обусловлен оптимизацией нейроиммунного взаимодействия через центральные механизмы регуляции: активация дофамина, влияние цитокинов через цитокинопосредованные сигнальные пути психонейроиммуномодуляции.
- Актопротекторный: повышение устойчивости организма к физическим нагрузкам без увеличения потребности в кислороде.

Препарат не обладает аддиктивным потенциалом; отсутствуют гипноседативные и миорелаксирующие свойства, явления гиперстимуляции, а также последействие в виде истощения функциональных возможностей организма: не вызывает избыточной и истощающей активации симпатоадреналовой системы.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Психотропные ЛС, применяемые для терапии депрессии.

В патогенезе депрессии имеет значение десинхроноз — рассогласование биоритмов. В эмоциональных центрах лимбической системы (гиппокампе, миндалевидном теле) и префронтальной коре снижается содержание моноаминов — серотонина и норадреналина. Моноаминергические пути регули-

руют настроение, когнитивные функции, эндокринную секрецию, хронобиологические ритмы. Гиппокамп контролирует настроение, обучение, память, концентрацию внимания. Миндалевидное тело отвечает за эмоциональный контроль, префронтальная кора — за настроение, память, принятие решений и инициативу.

Выделение антидепрессантов в самостоятельную фармакологическую группу произошло в 1950-х гг. с открытием синтетических препаратов ипрониазида℘ и имипрамина, обладающих тимоаналептическим действием. Первые синтетические антидепрессанты были внедрены в медицинскую практику в середине 1950-х гг. В 1960-х гг. появились селективные ингибиторы МАО, а также селективные ингибиторы обратного (нейронального) захвата серотонина. В 1990-х гг. были синтезированы препараты селективного действия, которые имели меньше побочных эффектов.

Первым оригинальным советским антидепрессантом трициклической структуры является азафен, который был разработан в ВНИХФИ М.Н. Щукиной и изучен М.Д. Машковским, разрешен к применению в СССР с 1970 г. Пирлиндол (Пиразидол♠) разработан во ВНИХФИ М.Д. Машковским и Н.И. Андреевой, разрешен к применению с 1975 г.

Основная направленность действия антидепрессантов

Вызывают накопление в мозге серотонина и норадреналина: одни препараты блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а другие — их обратный захват пресинаптической мембраной (рис. 9.6).

Классификация.

I. Ингибиторы МАО.

1. Неизбирательного и необратимого действия (ингибиторы МАО-А и МАО-В).
   - Ниаламид (нуредал℘) (исключен из Государственного реестра ЛС).
2. Избирательного и обратимого действия (ингибиторы МАО-А).
   - Моклобемид (Аурорикс♠).
   - Пирлиндол (Пиразидол♠).

II. Средства, блокирующие нейрональный захват моноаминов.

1. Неизбирательного действия, блокирующие нейрональный захват серотонина и норадреналина (трициклические антидепрессанты).
   - Имипрамин (имизин℘, Мелипрамин♠).
   - Амитриптилин (Амизол♠, аминеурин℘).
   - Пипофезин (Азафен♠).
2. Избирательного действия.

   А. Блокирующие нейрональный захват серотонина.
   - Флуоксетин (Прозак♠, фрамекс℘).
   - Сертралин (Золофт♠).
   - Флувоксамин (авоксин℘, Феварин♠).

   Б. Блокирующие нейрональный захват норадреналина.
   - Мапротилин (Людиомил♠).

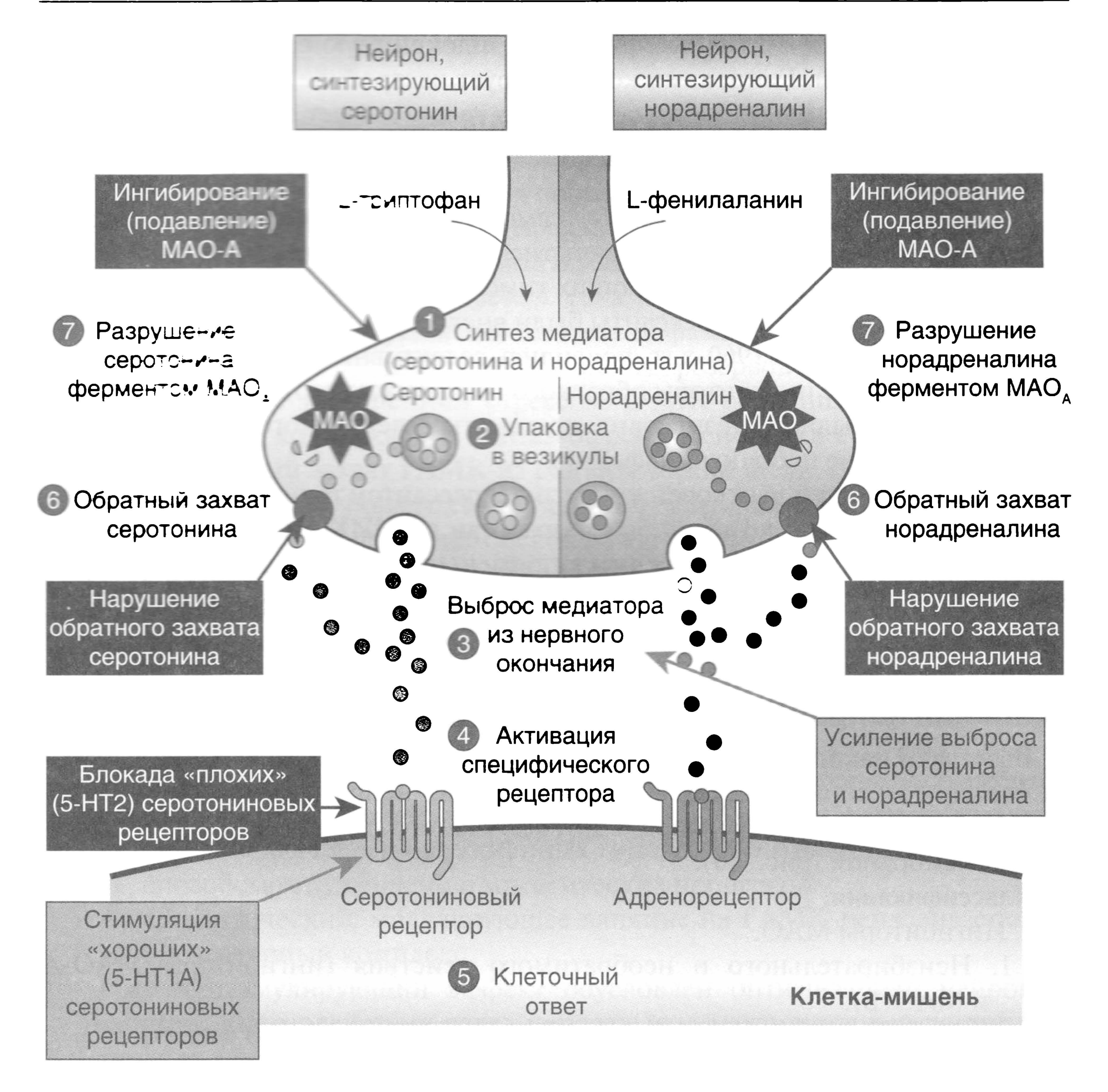


Рис. 9.6. Основные молекулярные механизмы действия антидепрессантов в контексте моноаминовой гипотезы депрессии (Brunton L., et al., 2011): 1 — в нервных клетках происходит синтез нейромедиаторов (серотонина и норадреналина), с помощью которых клетки передают сигнал друг другу. Исходным веществом для синтеза являются незаменимые аминокислоты — L-триптофан и L-фенилаланин; 2 — после синтеза медиаторы упаковываются в особые гранулы — везикулы, в составе которых они продвигаются к нервным окончаниям (синапсам) и депонируются; 3 — после получения клеткой определенного стимула медиаторы выделяются из нервного окончания в синаптическую щель; 4 — на поверхности принимающей сигнал клетки есть особые белковые образования — рецепторы (в данном случае серотониновые и адренорецепторы), которые связываются с медиатором; 5 — после связывания медиатор стимулирует соответствующий рецептор, что приводит к изменению обменных процессов внутри клетки и, соответственно, изменяет ее функцию (усиливает или подавляет); 6, 7 — после выполнения своей функции 80% медиатора захватывается обратно в нервную клетку, где часть медиатора разрушается ферментом моноаминоксидазой типа А, а часть снова упаковывается в везикулы для повторного использования. Обратный захват медиатора позволяет значительно сократить энергетические затраты на синтез медиатора из аминокислот

Особенности препаратов по группам

Ингибиторы моноаминоксидазы

Механизм действия. Блокируют МАО — фермент, вызывающий окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов-нейромедиаторов, способствующих передаче нервного возбуждения в ЦНС. Известны две формы МАО: типа А и типа В, различающиеся по субстратам, подвергающимся их действию. МАО типа А обусловливает в основном дезаминирование норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина; МАО типа В — дезаминирование фенилэтиламина; оба типа фермента окисляют тирамин. Для развития антидепрессивного эффекта необходима блокада МАО типа А.

Ингибиторы МАО замедляют инактивацию серотонина и норадреналина, вызывают накопление этих нейромедиаторов и потенцируют их активирующее влияние на рецепторы в префронтальной коре, лимбической системе, гипоталамусе, ретикулярной формации.

Ниаламид (нуредал℘)

Рис. 9.7. 2-[2-(Бензилкарбамоил)-этил]-гидразид изоникотиновой кислоты

- Производное гидразида изоникотиновой кислоты. Антидепрессивный эффект проявляется через 7–14 дней.
- Метаболизируется в печени (преимущественно путем ацетилирования), выделяется почками.

Механизм действия. Неизбирательно и необратимо ингибирует МАО, угнетает процесс окислительного дезаминирования норадреналина и серотонина, способствуя их накоплению в мозговой ткани. Для ресинтеза фермента требуется не менее 2 нед.

Фармакологические эффекты.

- Тимоаналептический (от греч. *thymos* — «душа, настроение», *ana* — приставка, обозначающая движение вверх, *lepticos* — «способный воспринимать») — улучшение патологически измененного настроения, возвращение утраченного интереса к жизни и оптимизм, увеличение активности у больных депрессией.
- Потенцирующий в отношении анальгетиков, гипотензивных средств и др.

Побочные эффекты: тираминовый («сырный») синдром: гипертонический криз и другие осложнения при одновременном употреблении тираминсодержащих продуктов (сыра, копченостей); беспокойство, возбуждение, тремор, судороги, бессонница; гепатотоксичность; тахикардия, снижение АД; диспепсические расстройства, задержка мочеиспускания.

Рис. 9.8. 4-Хлор-N-(2-морфолинэтил)-бензамид

Моклобемид (Аурорикс*)

- Биодоступность — 40–80%, подвергается эффекту первого прохождения через печень. Максимальная концентрация в крови — через 1 ч.
- Метаболизируется в печени путем окисления. Выводится почками преимущественно в виде метаболитов (в неизмененном виде — менее 1%). Т½ — 1–4 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Механизм действия. Избирательно и обратимо ингибирует МАО типа А, тормозит метаболизм серотонина (преимущественно), норадреналина, дофамина, вызывая их накопление в синаптической щели. Слабо блокирует М-ХР. Оптимальный антидепрессивный эффект развивается при угнетении МАО на 60–80% к концу первой недели лечения, уже в первые дни приема отмечается выраженное активирующее действие.

Фармакологические эффекты.

- Антидепрессивный: уменьшает симптомы депрессии — дисфорию, заторможенность, неспособность концентрировать внимание, купирует симптомы социофобий.
- Психостимулирующий: уменьшает двигательную заторможенность, повышает психический тонус организма.

Показания: депрессии различной этиологии, социофобия, тревожные депрессии, устойчивые к действию трициклических антидепрессантов.

Побочные эффекты: инсомния, ажитация (двигательное беспокойство, протекающее с сильным эмоциональным возбуждением, сопровождаемым чувством тревоги), раздражительность, спутанность сознания, парестезии, нечеткость зрения, сухость во рту, тошнота, диспепсия, аллергические реакции.

Противопоказания: беременность, период кормления грудью.

Пирлиндол (Пиразидол*)

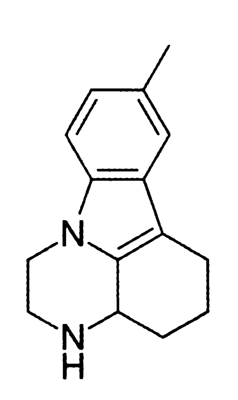


Рис. 9.9. 1,10-Триметилен-8-метил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2a]-индола гидрохлорид

- Четырехциклическое соединение, производное индола. Максимальная концентрация в плазме крови — через 2–8 ч. Биодоступность — 20–30%, (эффект первого прохождения через печень). Проходит через гистогематические барьеры, включая ГЭБ, создает высокие концентрации в мозге.
- Почти полностью подвергается биотрансформации в печени, включается в энтерогепатическую циркуляцию. Выводится почками (50–70% метаболитов), с желчью (25–45% метаболитов). Т½ — 1,7–3,0 ч. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Механизм действия. Избирательно и обратимо ингибирует МАО типа А, блокирует дезаминирование серотонина и норадреналина, в меньшей степени — тирамина. Частично ингибирует обратный захват моноаминов, потенцирует эффекты предшественника

норэпинефрина — диоксифенилаланина (L-дофа) — и предшественника серотонина — 5-окситриптофана. Стимулирует адрено- и серотонинергические структуры. Активирует процессы синаптической передачи нервного возбуждения в ЦНС. В совокупности применение пиразидола приводит к значительной активации процессов синаптической передачи нервного возбуждения в ЦНС. Не блокирует М-ХР.

Фармакологические эффекты. Антидепрессивный с регулирующим влиянием на ЦНС: при апатической, анергической депрессии (стойкое ощущение бесперспективности и безысходности) проявляет психостимулирующие свойства (в малых дозах), при ажитированном состоянии — седативное действие (в больших дозах)

Показания: депрессии различного генеза, преимущественно с психомоторной заторможенностью и астеническими расстройствами, тревожно-депрессивными или тревожно-бредовыми компонентами; алкогольный абстинентный синдром; болезнь Альцгеймера (в составе комплексной терапии).

Побочные эффекты: тремор, тахикардия, головокружение, аллергические реакции.

Противопоказания: гепатит, заболевания крови.

Ингибиторы нейронального захвата моноаминов

Имипрамин (имизин℘, Мелипрамин*)

- Производное дибензоазепина. Максимальная концентрация в крови — через 1–2 ч после приема внутрь и через 30–60 мин — после внутримышечного введения. Биодоступность — 29–77%; проникает через гистогематические барьеры, включая ГЭБ.
- В печени подвергается биотрансформации: один из метаболитов (дезметилимипрамин) обладает антидепрессивной активностью. Выводится преимущественно почками. T½ — 4–24 ч. Назначают внутрь 3–4 раза в сутки, внутримышечно.

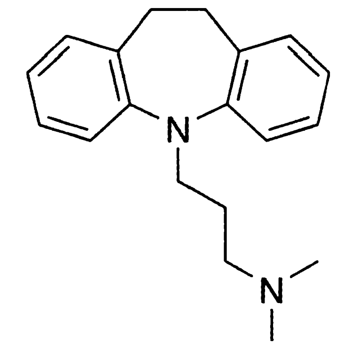


Рис. 9.10. N-(3-Диметиламинопропил)-иминодибензила гидрохлорид

Механизм действия. Ингибирует обратный захват нейромедиаторных моноаминов (норадреналина, дофамина, серотонина) пресинаптическими нервными окончаниями нейронов, увеличивая их уровень в синаптической щели и усиливая физиологическую активность. Блокирует также пресинаптические α_2-АР (что повышает высвобождение норадреналина), серотониновые ($5HT_{1A-1D}$) рецепторы. Усиление тормозного влияния серотонина на лимбическую систему (миндалевидное тело) может быть одним из важных механизмов антидепрессивного действия имизина℘. Блокирует М-ХР.

Фармакологические эффекты. Антидепрессивный с психостимулирующим, в меньшей степени – с седативным.

Показания: депрессивные состояния различной этиологии — астенодепрессивный синдром, депрессия (эндогенная, инволюционная, климактерическая, реактивная, алкогольная), депрессивные состояния при психопатии и неврозах, панические расстройства, энурез.

Побочные эффекты: атропиноподобные (повышение ВГД, тахикардия, обстипация, затруднение мочеотделения и др.); ортостатическая гипотензия; лейкопения, агранулоцитоз; возбуждение, галлюцинации, бессонница; головная боль, тремор, парестезии, нарушение координации движений; гепатотоксичность; галакторея, снижение либидо; фотосенсибилизация.

Противопоказания: глаукома, аденома предстательной железы, атония кишечника и мочевого пузыря, тахикардия; печеночная/почечная недостаточность; декомпенсация сердечной деятельности; шизофрения, эпилепсия; беременность, период грудного вскармливания.

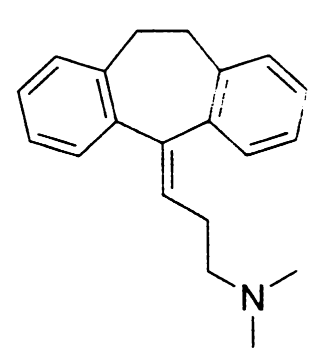


Рис. 9.11. 5-(3-Диметиламинопропилиден)-10,11-дигидродибензоциклогептен

Амитриптилин (Амизол♣, аминеурин℘)

- Производное дибензоциклогептадина. По строению отличается от имипрамина: атом азота в центральной части трициклической системы заменен атомом углерода. Биодоступность — 30–60%. Максимальная концентрация в крови — через 2,0–7,7 ч, проходит через гистогематические барьеры, включая ГЭБ, плацентарный, проникает в грудное молоко.
- Подвергается биотрансформации в печени (деметилирование, гидроксилирование, N-окисление), образует активные (нортриптилин, 10-гидроксиамитриптилин) и неактивные метаболиты. Выводится почками (преимущественно в виде метаболитов). T½ — 10–26 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно.

Механизм действия. Ингибирует обратный захват нейромедиаторов (норадреналина, серотонина) пресинаптическими нервными окончаниями нейронов, вызывает накопление моноаминов в синаптической щели и усиливает постсинаптическую импульсацию. Нормализует адренергическую и серотонинергическую передачу, восстанавливает равновесие этих систем, нарушенное при депрессивных состояниях; при длительном применении снижает функциональную активность (десенситизацию) β-адренергических и серотониновых рецепторов мозга. Блокирует М-ХР.

Фармакологические эффекты. Антидепрессивный с седативным, анальгезирующий.

Показания: депрессии различной этиологии (особенно с выраженной тревогой и ажитацией), в том числе эндогенные, инволюционные, реактивные, невротические, при органических повреждениях мозга; энурез, хронический болевой синдром (неврогенного характера), профилактика мигрени.

Побочные эффекты: атропиноподобные (повышение ВГД, задержка мочеиспускания, обстипация, тахикардия и др.); атаксия, повышенная утомляемость, раздражительность, сонливость, периферическая невропатия, нарушение концентрации внимания; агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения; повышение активности печеночных трансаминаз; галакторея, нарушение толерантности к глюкозе.

Противопоказания: глаукома, аденома предстательной железы, атония кишечника и мочевого пузыря, декомпенсация сердечной деятельности, заболевания крови, беременность, период грудного вскармливания.

Пипофезин (Азафен*)

- Биодоступность составляет 80%. Максимальная концентрация в крови — через 2 ч.
- Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками. T½ — 16 ч. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Рис. 9.12. 2-(4-Метил-1-пиперазинил)-10-метил-3,4-диазафеноксазина дигидрохлорид

Механизм действия. Неизбирательно ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина.

Фармакологические эффекты. Антидепрессивный с седативным.

Показания: депрессии легкой и средней степени тяжести.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, тошнота, рвота.

Противопоказания: печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Флуоксетин (Прозак*, фрамекс*)

- Производное феноксипропиламина. Максимальная концентрация в крови — через 6–8 ч. Биодоступность — более 60%, проникает через ГЭБ.
- Метаболизируется в печени путем деметилирования, один из метаболитов (норфлуоксетин) обладает антидепрессивной активностью. Выводится почками в виде метаболитов (80%) и с желчью (15%), преимущественно в виде глюкуронидов. Для флуоксетина T½ — 1–3 дня, для норфлуоксетина — 7–15 дней. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Рис. 9.13. (RS)-N-метил-3-фенил-3-[4-(трифторметил)фенокси]пропан-1-амин

Механизм действия. Избирательно тормозит нейрональный захват серотонина, способствует повышению концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели, усилению и пролонгированию его действия на постсинаптические рецепторные участки. Вместе с усилением серотонинергической передачи по механизму обратной отрицательной связи ингибирует кругооборот нейромедиатора. При длительном применении понижает активность $5HT_1$-рецепторов. Слабо блокирует М-ХР.

Фармакологические эффекты. Антидепрессивный с психостимулирующим, анорексигенный.

Показания: депрессии различного генеза (особенно сопровождающиеся страхом), в том числе при устойчивости к действию других антидепрессантов; обсессивно-компульсивное расстройство (невроз навязчивых состояний); булимический невроз.

Побочные эффекты: состояние тревоги, тремор, нервозность, инсомния; диарея, нарушение аппетита; снижение либидо, редко — атропиноподобные эффекты.

Противопоказания: глаукома, атония мочевого пузыря, доброкачественная гиперплазия предстательной железы; тяжелые нарушения функций почек; судорожный синдром различного генеза, эпилепсия; беременность, период грудного вскармливания; дети до 18 лет.

Флувоксамин (авоксин®, Феварин♣)

- Биодоступность — 53% (из-за эффекта первого прохождения через печень). Максимальные концентрации в плазме крови — через 3–8 ч.
- В печени подвергается деметилированию и дезаминированию с образованием неактивных метаболитов. Выводится преимущественно почками (94%). T½ — 15–20 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 9.14. (E)-5-Метокси-1-[4-(трифторметил)фенил]-1-пентанон-O-(2-аминоэтил)оксим (в виде малеата)

Механизм действия. Избирательно ингибирует нейрональный захват серотонина из синаптической щели, блокируя мембранный насос пресинаптической мембраны. Способствует усилению серотонинергической передачи, обладает высоким сродством к σ_1-рецепторам, действуя как их агонист.

Фармакологические эффекты. Сбалансированный антидепрессант, нейропротекторный, анксиолитический.

Показания: депрессии различного генеза, обсессивно-компульсивные расстройства.

Побочные эффекты: повышенная возбудимость, бессонница, тремор, диспепсия.

Противопоказания: нарушение функции печени, беременность, период грудного вскармливания.

Сертралин (Золофт♣)

- Производное нафтиламина бициклической структуры. При первом прохождении через печень образует активный метаболит N-десметилсертралин. Максимальная концентрация в крови — через 6–8 ч.
- Подвергается биотрансформации в печени (дезаминируется, гидроксилируется) и конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Выводится в равной степени (40–45%) почками и с желчью, 12–14% — в неизмененном виде. T½ — 22–36 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 9.15. (1S,4S)-4-(3,4-Дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-N-метил-1-нафтиламина (в виде гидрохлорида)

Механизм действия. Ингибирует обратный захват серотонина, повышает серотонинергическую передачу, что приводит к последующему торможению адренергической активности в голубом ядре (*locus ceruleus*).

Фармакологические эффекты. Сбалансированный антидепрессант с преобладанием анксиолитических свойств.

Показания: депрессии различной этиологии (в том числе сопровождающейся чувством тревоги), синдром навязчивых состояний, социофобии.

Побочные эффекты: сонливость, тремор, диарея, диспепсия.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания.

Мапротилин (Людиомил®)

- Соединение четырехциклической структуры. Биодоступность — 66–70%.
- Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита дезметилмапротилина. Выделяется преимущественно в виде метаболитов почками, частично — с желчью. $T_{1/2}$ — 43–45 ч. Назначают внутрь 1–3 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно.

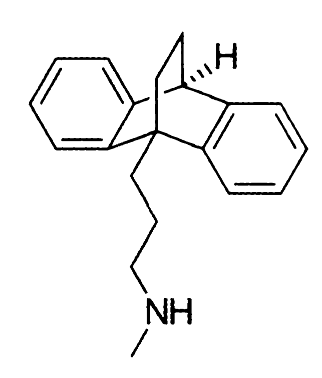


Рис. 9.16. N-Метил-9,10-этаноантрацен-9(10H)-пропанамин (в виде гидрохлорида)

Механизм действия. Ингибирует нейрональный захват преимущественно норадреналина пресинаптическими нейронами коры головного мозга при незначительном ингибировании обратного захвата серотонина. Блокирует М-ХР.

Фармакологические эффекты: антидепрессивный с седативным, анксиолитический.

Показания: депрессии, сопровождающиеся страхом, раздражительностью, апатией; психосоматические расстройства, вызванные депрессией или страхом.

Побочные эффекты: сонливость, головная боль, тремор, диспепсия, мышечная слабость, атропиноподобные эффекты.

Противопоказания: эпилепсия; глаукома, аденома предстательной железы; тяжелые заболевания печени, почек; беременность, период грудного вскармливания.

АНАЛЕПТИКИ

Аналептики (Analepsus — «оживление») — ЛС, оказывающие выраженное возбуждающее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, что стимулирует жизненно важные функции дыхания и кровообращения.

В начале XX в. были достигнуты успехи в исследовании роли вегетативных ганглиев в осуществлении синаптической передачи. В 1930-х гг. широкое распространение получил аналептик — алкалоид лобелин, в 1937 г. был создан аналептик цититон℘. В настоящее время они утратили клиническую значимость.

В медицинской практике применяют как природную — правовращающую камфору, добываемую из камфорного дерева, так и синтетическую — левовращающую, получаемую из пихтового масла. Способ получения синтетической камфоры был предложен П.Г. Голубевым в 1903 г. В 1934 г. осуществлен синтез левовращающей камфоры из пихтового масла методом дегидрирования

борнеола. Левовращающая камфора внедрена в практику Н.В. Вершининым, который разработал капельный метод вливания сибирской камфоры при шоковых состояниях. А.С. Саратиков установил, что кардиотоническое действие камфоры обусловлено повышением чувствительности АР сердца к действию норадреналина и адреналина, замедлением окисления этих катехоламинов, а также улучшением биоэнергетики миокарда.

Классификация по механизму действия.

1. Прямого действия.
   - Кофеин (Кофеин-бензоат натрия♠) (действует преимущественно на кору головного мозга).
   - Бемегрид (мегимид℘, агипнон℘, этимид℘).
2. Рефлекторного действия.
   - Лобелин (лобелина гидрохлорид℘).
   - Цитизин (цититон℘).
3. Смешанного действия.
   - Никетамид (Кордиамин♠).
   - Камфора (Камфора♠).
   - Сульфокамфокаин♠ (прокаин, сульфокамфорная кислота).

Классификация по химической структуре.

1. Триметилксантины (пурины).
   - Кофеин (Кофеин-бензоат натрия♠).
2. Глютаримиды.
   - Бемегрид (мегимид℘, агипнон℘, этимид℘).
3. Алкилированные амиды кислот.
   - Никетамид (Кордиамин♠).
4. Бициклические кетоны.
   - Камфора (Камфора♠).

Показания:

- легкая степень отравления средствами для наркоза, снотворными наркотического типа — барбитуратами (бемегрид);
- при сердечной недостаточности, расстройствах кровообращения и ослаблении дыхания, возникающих во время хирургических вмешательств и в послеоперационном периоде;
- понижение сосудистого тонуса и ослабление дыхания у больных с инфекционными заболеваниями.

Побочные эффекты: повышенная возбудимость ЦНС, беспокойство, бессонница; мышечные подергивания; клонико-тонические судороги — дозозависимый эффект; гипертензия, аритмии; тошнота, рвота; инфильтраты в месте инъекции (камфора).

Противопоказания: психомоторное возбуждение; эпилепсия; ИБС, гипертоническая болезнь.

Механизм действия. Препараты имеют различную тропность к отдельным структурам ЦНС: никетамид, бемегрид, камфора оказывают преимущественное влияние на центры продолговатого мозга; кофеин также стимулирует центры продолговатого мозга, но преобладает влияние на кору головного мозга.

Аналептики стимулируют дыхательный и сосудодвигательный центры за счет понижения порога возбудимости этих центров, вследствие чего повышается их чувствительность к гуморальным и нервным раздражителям:

- облегчают деполяризацию нейронов, повышая проницаемость натриевых и кальциевых каналов;
- увеличивают лабильность нервных центров и частоту разрядов последействия;
- укорачивают латентный период рефлексов;
- проявляют антагонизм с тормозящими медиаторами ЦНС: бемегрид ослабляет действие ГАМК, кофеин — аденозина.

Повышают чувствительность нейронов дыхательного центра к углекислому газу, ионам H^+, а также к рефлекторным стимулам от каротидных клубочков. Стимулирующее действие на дыхание наиболее проявляется в условиях угнетения функций дыхательного центра и падения его реактивности к физиологическим стимулам (CO_2).

Тонизируя сосудодвигательный центр, они повышают тонус резистивных и емкостных сосудов, увеличивают венозный возврат крови к сердцу, повышают сердечный выброс, АД, повышают потребность миокарда в кислороде.

По аналептической активности препараты можно расположить в следующий ряд: бемегрид > никетамид (Кордиамин♠) > камфора.

Аналептики имеют малую широту терапевтического действия: увеличение дозы приводит к генерализации процессов возбуждения в ЦНС, повышению рефлекторной возбудимости.

Наиболее опасное осложнение — клонико-тонические судороги, поэтому аналептики называют судорожными ядами. Возникают судороги в результате облегчения межнейронной передачи нервных импульсов, укорочения цикла восстановления потенциалов, иррадиации возбуждения, пролонгирования следовых реакций (например, импульсного последействия). Именно поэтому их назначают в дозах, достаточных для восстановления дыхания, кровообращения при легкой и средней тяжести угнетения этих функций.

Фармакологические эффекты.

Стимулирующее влияние:

- на дыхательный центр, что приводит к повышению частоты и амплитуды дыхательных движений;
- на сосудодвигательный центр (особенно при его пониженном тонусе).

Характеристика отдельных препаратов

Кофеин (Кофеин-бензоат натрия♠)

Стимулирует кору головного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, что приводит к восстановлению функций мозга, дыхания и кровообращения, особенно при их нарушениях, обусловленных угнетением функций ЦНС.

См. раздел «Психостимуляторы».

Лобелин (лобелина гидрохлорид℘), Цитизин (цититон℘)

Возбуждают Н-ХР синокаротидной зоны, импульсы от которых по афферентным путям поступают в продолговатый мозг, рефлекторно повышая активность нейронов дыхательного и сосудодвигательного центров.

Эти препараты неэффективны при угнетении рефлекторной возбудимости дыхательного центра (например, барбитуратами).

См. раздел «Н-холиномиметики».

Бемегрид (мегимид℘, агипнон℘, этимид℘)

Рис. 9.17. 4-Этил-4-метил-2,6-пиперидиндион

- Глютаримид, аналептик прямого действия. Проявляет выраженный антагонизм по отношению к угнетающему действию на ЦНС снотворных веществ (особенно барбитуратов) и средств для наркоза. Как антагонист этих веществ по активности превосходит другие аналептики [кофеин, никетамид (Кордиамин♠), камфору]. В меньшей степени стимулирует сосудодвигательный центр.
- Вводят внутривенно медленно 5–10 мл 0,5% раствора, при недостаточном эффекте или его отсутствии инъекции повторяют с промежутками 2–3 мин до восстановления рефлексов, углубления или полной нормализации дыхания, нормализации пульса и АД.

Никетамид (Кордиамин♠)

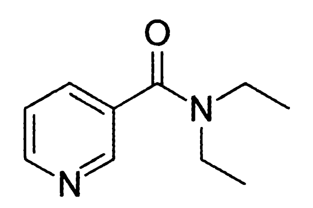


Рис. 9.18. N,N-Диэтил-3-пиридинкарбоксамид

- Раствор диэтиламида никотиновой кислоты 25%, аналептик смешанного действия.
- Подвергается быстрому метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится в основном почками. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Камфора (Камфора♠)

Рис. 9.19. 1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он

- Является кетоном терпенового ряда. Тонизирующий эффект обусловлен наличием оксогруппы. В молекуле присутствуют два асимметричных атома углерода в местах разветвления колец, поэтому она имеет два оптически активных изомера: природный правовращающий D-стереоизомер и полусинтетический левовращающий L-изомер. Обладает умеренным аналептическим действием, уступая другим препаратам этой группы.
- Аналептик смешанного действия: раздражение рецепторов подкожной клетчатки способствует рефлекторному возбуждению центров продолговатого мозга, после всасывания присоединяется прямая активация дыхательного и сосудодвигательного центров. Повышается чувствительность

дыхательного центра к углекислому газу, ионам H^+; слабее активируется сосудодвигательный центр. Назначают подкожно, местно.

Дополнительные фармакологические эффекты.

- Кардиотонический: сенсибилизирует β-АР сердца к норадреналину и адреналину, препятствует окислению катехоламинов, повышая выделение из эритроцитов аминокислот с антиоксидантными свойствами.
- Стимулирует гликолиз и аэробное окисление, повышает сопряженность окисления и фосфорилирования, увеличивает синтез АТФ, креатинфосфата и гликогена в сердце, умеренно повышает потребность сердца в кислороде, но обеспечивает адекватную доставку кислорода, расширяя коронарные сосуды.
- Суживает расширенные сосуды органов брюшной полости, активируя сосудодвигательный центр, но расширяет мозговые и коронарные сосуды за счет миотропного спазмолитического действия.
- Антиагрегантный; повышение микроциркуляции.
- Обладая поверхностной активностью, адсорбируется на мембранах клеток тканей и капилляров, ослабляет разрушающее действие медиаторов воспаления и продуктов распада белка.
- Выделяясь частично через дыхательные пути, повышает секрецию бронхиальных желез, мукоцилиарный клиренс.
- При местном применении — раздражающий, анальгезирующий.

Сульфокамфокаин

Комплексное соединение сульфокамфорной кислоты и прокаина. Назначают под кожу, внутримышечно, внутривенно. Действие развивается быстрее, чем у камфоры.

10. БРОНХОЛИТИКИ, АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

БРОНХОЛИТИКИ

Теофиллин (1,3-диметилксантин) является природным алкалоидом, впервые выделенным в 1888 г. В 1912 г. в Германии врач Ф. Тренделенбург продемонстрировал его бронходилатирующий эффект. В 1970–1980-х гг. созданы препараты пролонгированного действия.

В 1996 г. на фармацевтическом рынке в США были представлены зилеутон℘, зафирлукаст, в 1998 г. — монтелукаст.

Классификация.

I. Препараты, влияющие на эфферентную иннервацию.

1. АМ.
   - $\alpha_1\alpha_2\beta_1\beta_2$: Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид-Виал♠).
   - $\beta_1\beta_2$: Изопреналин (изадрин℘, новодрин℘, эуспиран℘), орципреналин (Астмопент♠, алупент℘).
   - β_2: Фенотерол (Беротек♠), сальбутамол (Вентолин♠), формотерол (Форадил♠), салметерол (Серевент♠).
2. М-ХБ: ипратропия бромид (Атровент♠), тиотропия бромид (Спирива♠).

II. Комбинированные бронхолитики: беродуал, Симбикорт♠ (будесонид, формотерол), Серетид♠ (салметерол, флутиказон), Дитек♠ (кромоглициевая кислота, фенотерол).

III. Спазмолитики миотропного действия (пурины, диметилксантины).

- Аминофиллин (Эуфиллин♠), Теофиллин♠.
- Пролонгированные формы теофиллина: I поколение — Теотард♠, Ретафил♠, Теопэк♠; II поколение — Эуфилонг♠, унифил℘.

IV. Антагонисты лейкотриеновой системы.

1. Ингибиторы 5-липоксигеназы: зилеутон℘ (зифло℘).
2. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов [антагонисты цистеинил-лейкотриеновых рецепторов ($CysLT_1$-R)].
   - Зафирлукаст (Аколат♠), Монтелукаст (Сингуляр♠).

АМ, ХБ, комбинированные бронхолитики см. разделы «Адреномиметики», «Холиноблокаторы».

Особенности препаратов по группам

Диметилксантины (пурины)

Механизм действия.

- Блокада рецепторов аденозина (А- и $А_2$-класса $Р_1$) гладкомышечных клеток бронхов, что препятствует реализации бронхосуживающего действия аденозина. Тормозят выход гистамина из тучных клеток.
- В больших концентрациях — ингибирование ФДЭ подтипов III, IV (при концентрации теофиллина в плазме крови 100 мкг/мл), но даже небольшая степень ингибирования ФДЭ функционально значима. Ингибирование ФДЭ III типа приводит к увеличению концентрации цАМФ в миофибриллах и внутриклеточному перераспределению ионов Ca^{2+} со снижением их концентрации в цитозоле и захватом митохондриями. Ингибирование ФДЭ IV типа ведет к подавлению функций тучных клеток, эозинофилов и Т-лимфоцитов. Подавляют высокомолекулярную фракцию адениловой ФДЭ лишь при ее высокой активности. Именно эта фракция увеличивается во время приступа бронхиальной астмы.
- Угнетение транспорта ионов Ca^{2+} через медленные каналы мембран гладкомышечных клеток, уменьшение его выхода из внутриклеточных депо.

Фармакологические эффекты.

- Бронходилатирующий: расслабление крупных и средних бронхов, а также релаксирующее действие на бронхиолы диаметром от 0,5 до 1,0 мм, увеличение легочной вентиляции.
- Стимуляция мукоцилиарного транспорта за счет повышения секреции бронхиальных желез и активности мерцательного эпителия.
- Противовоспалительный: стабилизация мембран тучных клеток и торможение выделения медиаторов воспаления, уменьшение отека слизистой оболочки бронхов, образования свободных кислородных радикалов нейтрофилами и макрофагами; подавление синтеза и высвобождения из моноцитов и макрофагов цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-α).
- Возбуждение дыхательного центра, улучшение механики дыхания и увеличение вентиляции за счет сократимости дыхательных мышц и диафрагмы.
- Вазодилатирующий: расширение сосудов большого круга кровообращения — снижение ОПСС, АД; расширение легочных сосудов – снижение давления в малом круге кровообращения, уменьшение гиперкапнии и увеличение насыщаемости крови кислородом.
- Диуретический: улучшение почечного кровотока и увеличение фильтрации, снижение канальцевой реабсорбции ионов Na^+.
- Повышение частоты и силы сердечных сокращений, увеличение проводимости, в том числе через АВ-узел (рефлекторная реакция и прямая стимуляция миокарда).
- Расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов.
- Торможение агрегации тромбоцитов.

Аминофиллин (Эуфиллин*)

Рис. 10.1. 3,7-Дигидро-1,3-диметил-1Н-пурин-2,6-дион (теофиллин) в смеси с 1,2-этилендиамином (2:1)

- Теофиллин (80%) с 1,2-этилендиамином (20%). Действие обусловлено содержащимся в нем теофиллином. Этилендиамин усиливает спазмолитическую активность и способствует растворению препарата в воде, что обеспечивает возможность его парентерального введения. Бронходилатирующие свойства — в концентрации препарата 10–20 мкг/мл; концентрация свыше 20 мг/мл является токсической. Проникает в грудное молоко, проходит через плацентарный барьер.
- Около 90% препарата метаболизируется в печени с высвобождением свободного теофиллина, который подвергается метаболизму при участии изоферментов цитохрома Р450. Метаболиты выводятся почками, 7–13% препарата — в неизмененном виде. Т½ — 5–10 ч. Назначают внутривенно, внутримышечно.

Показания: купирование приступа бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме, ХОБЛ; гипертензия в малом круге кровообращения.

Побочные эффекты: тахикардия, гипотензия, учащение приступов стенокардии, головокружение, головная боль, бессонница, возбуждение, тремор, тошнота, рвота, диарея, болезненность в месте инъекции, эксфолиативный дерматит.

Противопоказания: артериальная гипотензия, пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, инфаркт миокарда; эпилепсия; язвенная болезнь желудка и ДПК, гиперацидный гастрит; печеночная/почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания.

Теофиллин*

Природный алкалоид (содержится в бобах какао) с низкой растворимостью в воде. Биодоступность — свыше 90%, время достижения максимальной концентрации в плазме крови — 6 ч. Проходит через ГЭБ, проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени при участии изоферментов цитохрома Р450 с образованием 1,3-диметилмочевой кислоты (обладает фармакологической активностью), 1-метилмочевой кислоты и 3-метилксантина. Метаболиты выводятся почками. Т½ — 6–12 ч. Назначают внутрь 2–4 раза в сутки.

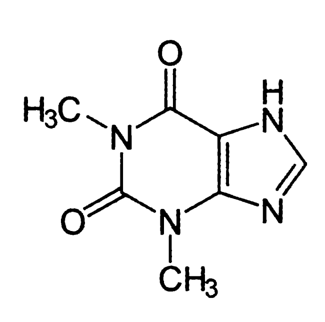


Рис. 10.2. 3,7-Дигидро-1,3-диметил-1Н-пурин-2,6-дион (1,3-Диметилксантин)

Теопэк♠, Эуфилонг♠

- Пролонгированные формы теофиллина с замедленным высвобождением активной субстанции. Обладают фармакологическими свойствами теофиллина, но сочетание с композиционным полимерным носителем обеспечивает дозированное высвобождение теофиллина в ЖКТ и достижение терапевтического уровня теофиллина в крови через 3–5 ч после приема. Биодоступность — 92–94%.
- Длительность действия: теопэк — до 12 ч, эуфилонг — до 24 ч. Характерны циркадные ритмы фармакокинетических процессов. Скорость всасывания утренней дозы выше, чем вечерней, поэтому пик дневной концентрации приходится на 10 ч утра, ночной — на 2 ч ночи.
- Преимущества: кратность приема 1–2 раза в сутки, удобство применения и высокая комплаентность; поддержание стабильной концентрации теофиллина в крови, что является фактором стабильности лечебного эффекта; предотвращение приступов бронхиальной астмы.
- Назначают внутрь: теопэк — 2 раза в сутки, эуфилонг — 1 раз в сутки.

Показания: бронхообструктивный синдром различного генеза, гипертензия в малом круге кровообращения.

Побочные эффекты, противопоказания — см. «Аминофиллин (Эуфиллин♠)».

Антагонисты лейкотриеновой системы

Лейкотриены — группа липидных высокоактивных веществ, образующихся в организме из арахидоновой кислоты.

Две подгруппы: сульфидопептидные (цистеиниловые) — LTC_4, LTD_4, LTE_4 содержат в боковой цепи пептидные остатки, являющиеся мощными бронхоконстрикторами, ко второй группе относят LTB_4, имеющий гидроксильные группы. LTC_4, LTD_4, LTE_4 модулируют специфические рецепторы — CysLT-R (цистеинил-лейкотриеновые рецепторы), сопряженные с G-белком. Выделяют два типа CysLT-R. Рецепторы 1-го типа ($CysLT_1$-рецепторы) присутствуют в клетках гладких мышц бронхов, макрофагах и других клетках провоспаления (включая эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки). Взаимодействие лейкотриенов с $CysLT_1$ определяет их основной эффект (бронхоспазм); связывание лейкотриенов с $CysLT_2$ приводит к изменению тонуса и проницаемости сосудов. Вместе с гистамином и ПГ лейкотриены относятся к медиаторам ранней фазы аллергической реакции немедленного типа. В результате действия гистамина возникает мгновенный и кратковременный бронхоспазм, лейкотриены же вызывают отсроченный и более длительный бронхоспазм (в 1000 раз более мощный, чем гистамин). Лейкотриены вызывают повышение проницаемости сосудов, увеличение секреции слизистыми железами и клеточной инфильтрации слизистой оболочки дыхательных путей, ремоделирование бронхов. Ремоделирование характеризуется массовой гибелью эпителиальных клеток, большим количеством слизистых пробок в бронхах, утолщением базальной мембраны, гипертрофией и гиперплазией бокаловидных клеток и серозных желез, гипертрофией гладких мышц стенки бронхов.

Ингибиторы 5-липоксигеназы

Механизм действия. Селективно и обратимо ингибируют 5-липоксигеназу (антагонист белка, активирующего 5-липоксигеназу), уменьшает образование сульфидопептидных лейкотриенов: LTE4, LTC4, LTD4 и LTB4 (рис. 10.3).

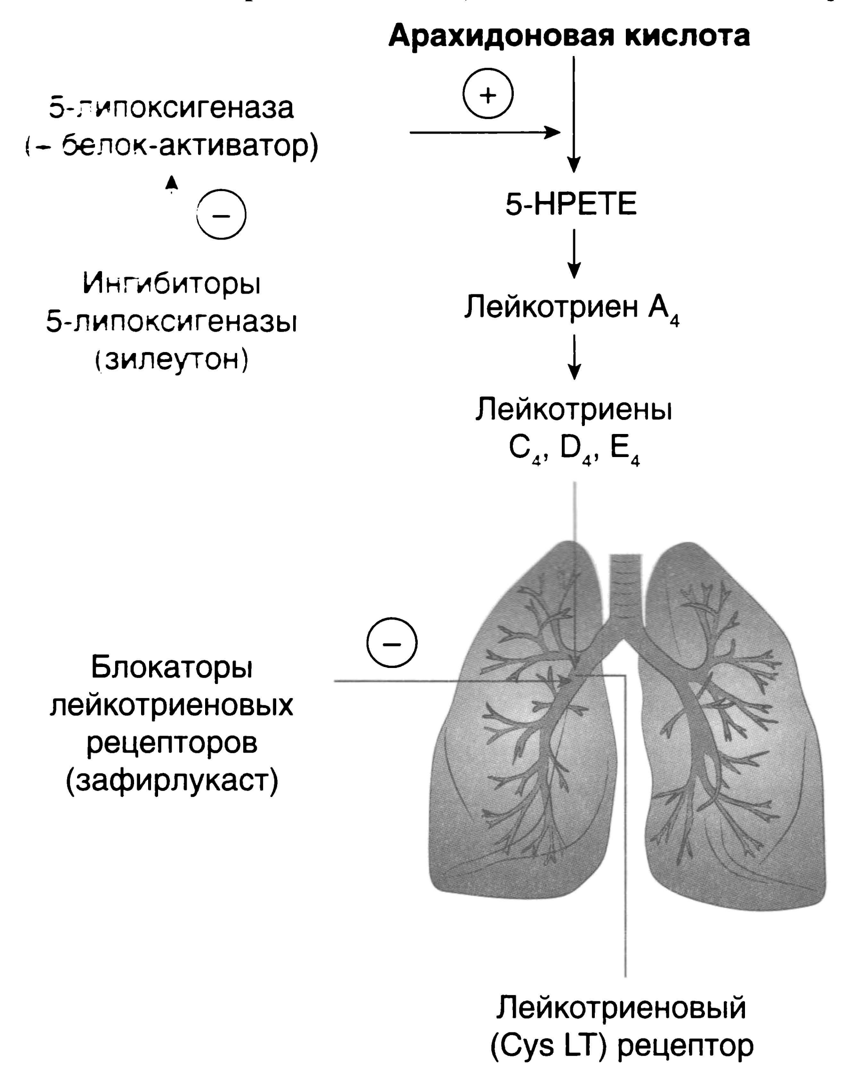


Рис. 10.3. Направленность действия веществ на лейкотриеновую систему (Харкевич Д.А., 2021)

Фармакологические эффекты.

- Бронхолитический: снижает реактивность бронхов, уменьшает степень и скорость сужения бронхов после контакта с бронхоконстрикторами, предупреждает развитие бронхоспазма.
- Противовоспалительный: уменьшает проницаемость сосудистой стенки, отечность слизистой оболочки дыхательных путей.

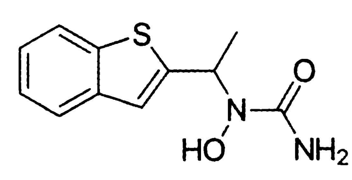


Рис. 10.4. N-[1-(1-бензотиен-2-ил) этил]-N-гидроксимочевина

Зилеутон℘ (зифло℘)

- При приеме внутрь максимальная концентрация в крови — через 1,7 ч, жирная пища стимулирует абсорбцию. Начало действия — через 2 ч, длительность действия — 5 ч.
- При первом прохождении через печень образуются глюкурониды. Зилеутон и его N-дегидроксилиро-

ванный метаболит метаболизируются изоферментами цитохрома Р450: CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4. Ингибитор фермента — CYP1A2. Элиминация метаболитов — почками и с желчью соответственно 95,5 и 2,2%. T½ — 2,5 ч. Назначают внутрь 4 раза в сутки.

Показания: профилактика приступов бронхоспазма.

Побочные эффекты: повышение уровня печеночных трансаминаз, миалгия, нарушение сна, утомляемость, головокружение, тошнота, рвота, обстипация.

Противопоказания: троекратное превышение уровня печеночных трансаминаз, беременность, период грудного вскармливания.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (антагонисты цистеинил-лейкотриеновых рецепторов)

Механизм действия. Конкурентно и обратимо блокируют $CysLT_1$ эпителия дыхательных путей и предупреждают сокращение гладкой мускулатуры бронхов под влиянием сульфидопептидных лейкотриенов LTC_4, LTD_4 и LTE_4 — наиболее мощных медиаторов хронического персистирующего воспаления, поддерживающего гиперреактивность бронхов при бронхиальной астме (рис. 10.3).

Фармакологические эффекты.

- Бронхолитический: предотвращают или уменьшают бронхоспазм, обусловленный физической нагрузкой, холодным воздухом, различными аллергенами (пыльцой растений и др.).
- Противовоспалительный: препятствуют действию медиаторов воспаления, снижают проницаемость сосудов, отек слизистой оболочки, проникновение эозинофилов в дыхательные пути, продукцию супероксидов альвеолярными макрофагами.

Зафирлукаст (Аколат♣)

Рис. 10.5. Циклопентил 3-{2-метокси-4-[(о-толилсульфонил)карбамоил]бензил}-1-метил-1Н-индол-5-илкарбамат

- Максимальная концентрация в крови — через 3 ч, прием пищи уменьшает всасывание на 40%.
- Подвергается биотрансформации; ингибирует микросомальные ферменты. Экскреция — с желчью (89%) и почками (около 10%). T½ — 10 ч. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Монтелукаст (Сингуляр♠)

Рис. 10.6. (R,E)-2-(1-((1-(3-(2-(7-хлорхинолин-2-ил)винил)фенил)-3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пропилтио)метил)циклопропил)уксусная кислота

- Абсорбция не зависит от приема пищи, биодоступность — 70%; бронходилатирующий эффект наступает через 2 ч. Обладает пролонгированным действием.
- Подвергается биотрансформации в печени, не ингибирует изоферменты CYP системы цитохрома P450. Выводится с желчью. T½ — 2,5–5,5 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Показания: профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести.

Побочные эффекты: повышение активности печеночных трансаминаз, головная боль, тошнота, рвота, диспепсия.

Противопоказания: печеночная недостаточность, цирроз печени, беременность, период грудного вскармливания.

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Гистамин впервые был выделен и синтезирован в 1907 г., рецепторы к гистамину (H_1) открыты в 1937 г. В начале 40-х гг. XX в. французским ученым Г. Галперном в клиническую практику были введены антигистаминные препараты фенбензамин℘, пириламин℘ (высокотоксичные, сняты с производства), в конце 1940-х гг. — дифенгидрамин (Димедрол♠), прометазин. В 1957 г. Нобелевская премия «За разработку антигистаминных препаратов для лечения аллергии» присуждена Д. Бове, швейцарскому физиологу и фармакологу. В 1980-е гг. синтезированы антигистаминные препараты II поколения. Фексофенадин зарегистрирован в 1996 г.

Гистамин (имидазолил-2-этиламин) — биологически активное вещество, представлено во многих тканях, дает комплекс физиологических и патологических эффектов и обычно высвобождается местно. Является медиатором аллергических реакций немедленного типа и реакций воспаления, играет роль в секреции желудочного сока. Гистамин образуется при декарбоксилировании аминокислоты L-гистидина при участии гистидиндекарбоксилазы. После образования он депонируется или инактивируется при участии метилтрансфе-

разы или диаминоксидазы. Основная часть тканевого гистамина существует в связанном виде в гранулах тучных клеток или базофилов, вне тучных клеток — присутствует в различных тканях, в том числе головном мозге, где функционирует как нейромедиатор. Связанная форма гистамина биологически неактивна. При аллергических реакциях немедленного типа, а также при поступлении в организм гистаминолибераторов (веществ, повышающих высвобождение гистамина, например, морфина) количество свободного гистамина повышается.

Основные подтипы рецепторов, с которыми взаимодействует гистамин: H_1–H_4. Локализация и основные эффекты стимуляции H_1 рецепторов представлены в табл. 10.1.

H_2-рецепторы участвуют в регуляции секреторной активности желез желудка, деятельности сердца, липидном обмене.

Таблица 10.1. H_1-рецепторы гистамина

Преимущественная локализация	Эффекты, вызываемые их стимуляцией
Гладкие мышцы бронхов	Повышение тонуса
Гладкие мышцы кишечника	Повышение тонуса
Сердце	Угнетение АВ-проводимости
Гладкие мышцы артерий	Понижение тонуса
Гладкие мышцы вен	Повышение тонуса
Капилляры	Повышение проницаемости
Нейроны ЦНС	Участие в регуляции цикла «сон–бодрствование»

В сосудах имеются оба типа рецепторов. В связи с этим в развитии гипотензии на гистамин участвуют как H_1-, так и H_2-рецепторы. Оба типа рецепторов, чувствительных к гистамину, обнаружены и в ЦНС. H_3-рецепторы в основном сосредоточены в ЦНС, на пресинаптической мембране нервных окончаний, мембранах тучных клеток. H_4-рецепторы — высоко экспрессируются в костном мозге и регулируют высвобождение нейтрофилов из костного мозга.

Антагонисты H_1-рецепторов представляют собой азотистые основания, содержащие боковую алифатическую цепь (как и в молекуле гистамина) замещенного этиламина, обеспечивающую противогистаминную активность.

Классификация.

- I поколение.
  - Этаноламины: дифенгидрамин (Димедрол♠), клемастин (Тавегил♠).
  - Этилендиамины: хлоропирамин (Супрастин♠).
  - Фенотиазины: прометазин (дипразин℘, Пипольфен♠).
  - Хинуклидины: хифенадин (Фенкарол♠).
  - Тетрагидрокарболины: мебгидролин (Диазолин♠).
- II поколение: лоратадин (Кларитин♠), цетиризин (Зиртек♠), эбастин (Кестин♠).
- III поколение: фексофенадин (Телфаст♠), дезлоратадин (Эриус♠), левоцетиризин (Ксизал♠).

Особенности препаратов по группам

I поколение

Механизм действия. Связывание с рецептором вызывает замедление активации фосфолипазы С, что ведет к уменьшению образования инозитолтрифосфата и диацилглицерола из фосфатидилинозитола, в итоге замедляется выход ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Уменьшение выхода ионов Ca^{2+} из внутриклеточных органелл в цитоплазму в различных типах клеток приводит к снижению доли активированных ферментов, опосредующих эффекты гистамина в этих клетках. Сродство препаратов к H_1-рецепторам значительно ниже, чем у гистамина, поэтому не могут вытеснять гистамин, ранее связавшийся с рецептором: способны блокировать незанятые или высвобождаемые рецепторы, при снижении концентрации они вытесняются гистамином из комплекса с рецепторами. У препаратов отсутствует селективность действия: влияют на другие рецепторы (ХР, серотониновые, АР) и ионные каналы.

Фармакологические эффекты.

- Антигистаминный: снижают проницаемость капилляров, предупреждают развитие отека тканей, предотвращают возникновение аллергических реакций, уменьшают спазм гладкой мускулатуры бронхов и кишечника.
- Седативный: обусловлен блокадой H_1-рецепторов системы мозга, которая состоит из гистаминергических нейронов (туберомаммиллярное ядро заднего гипоталамуса), синтезирующих, транспортирующих и выделяющих гистамин, и гистаминовых рецепторов, на которые он действует. Седативный эффект связан и с блокадой центральных серотониновых рецепторов, ХР. Препараты блокируют 50–90% гистаминовых рецепторов ЦНС.
- Потенцирующий: в отношении седативных, снотворных, средств для наркоза, наркотических и ненаркотических анальгетиков.
- Противорвотный: связан с центральным холиноблокирующим действием, уменьшением стимуляции вестибулярных рецепторов и угнетением функции лабиринта.
- Вазодилатирующий: обусловлен блокадой α_1-АР.
- Местноанестезирующий: вследствие снижения проницаемости мембран для ионов Na^+.

Недостатки препаратов: угнетение ЦНС; небольшая продолжительность терапевтического действия (1,5–6,0 ч); низкая биодоступность (наличие пресистемной элиминации) и неполное связывание с H_1-рецепторами (30%), что обусловливает высокие терапевтические дозы и высокую частоту их приема; отсутствие селективности действия; толерантность.

Преимущества: есть парентеральные формы, которые целесообразно вводить при аллергических реакциях, требующих оказания неотложной помощи.

Показания: аллергические реакции немедленного типа: крапивница, сенная лихорадка, вазомоторный ринит, аллергический конъюнктивит; ангионевротический отек (в комплексной терапии); как компонент литической смеси; премедикация; рвота беременных, синдром Меньера, морская и воз-

душная болезнь; бессонница. Малоэффективны при анафилактическом шоке, препаратом выбора является эпинефрин.

Побочные эффекты: тахикардия, гипотензия; сухость слизистых оболочек, повышение вязкости мокроты; сонливость, снижение внимания, работоспособности; обстипация, задержка мочеиспускания; онемение слизистой оболочки полости рта.

Противопоказания: атония кишечника, мочевого пузыря, аденома предстательной железы, закрытоугольная глаукома, беременность, период кормления грудью.

С учетом наличия седативного эффекта — ограничения в назначении препаратов, связанные с профессиональной деятельностью пациента.

Дифенгидрамин (Димедрол♠)

- Производное этаноламина. Выраженная противогистаминная активность; липофилен, проходит через ГЭБ: обладает седативным, снотворным, потенцирующим, противорвотным действием; оказывает местноанестезирующее действие, расслабляет гладкую мускулатуру. Блокирует ХР вегетативных ганглиев, М-ХР.
- Биодоступность — 50%, длительность действия — 4–6 ч. Метаболизируется в печени с образованием бензгидрола, конъюгированного с глюкуроновой кислотой, выводится почками. T½ — 4–10 ч. Назначают внутрь 1–3 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно, местно.

Рис. 10.7. 2-(Дифенилметокси)-N,N-диметилэтанамин (и в виде гидрохлорида)

Клемастин (Тавегил♠)

Производное этаноламина, проходит через ГЭБ. По строению и фармакологическим свойствам близок к дифенгидрамину (Димедролу♠), по противогистаминной активности превосходит дифенгидрамин, действует длительнее (8–12 ч после однократного приема); выводится почками преимущественно в виде метаболитов. Назначают внутрь 2 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно.

Рис. 10.8. (2R)-2-(2-((R)-1-(4-Хлорфенил)-1-фенилэтокси)этил)-1-метилпирролидин (E)-бутендиоат

Хлоропирамин (Супрастин♠)

- Производное этилендиамина, проходит через ГЭБ. Обладает антихолинергической и миотропной спазмолитической активностью. Длительность действия — 4–6 ч.
- Метаболизируется в печени, выводится преимущественно почками в виде метаболитов. Назначают внутрь 3–4 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно.

Рис. 10.9. N-[(4-Хлорфенил)метил]-N',N'-диметил-N-2-пиридинил-1,2-этандиамин (и в виде гидрохлорида)

Рис. 10.10. N.N.α-Триметил-10Н-фенотиазин-10-этанамин (в виде гидрохлорида или камсилата)

Прометазин (дипразин℘, Пипольфен♠)

- Производное фенотиазина. проходит через ГЭБ. По строению и частично по фармакологическим свойствам близок к аминазину. Выраженный адреноблокирующий, седативный эффект: понижает температуру тела, предупреждает и успокаивает рвоту; обладает умеренным периферическим и центральным холиноблокирующим действием. Длительность действия — 4–6 ч.
- Метаболизируется в печени с образованием сульфоксидов прометазина, N-дезметилпрометазина. Метаболиты выводятся почками, с желчью. T½ — 7–14 ч. Назначают внутрь 3–4 раза в сутки; внутримышечно, внутривенно.

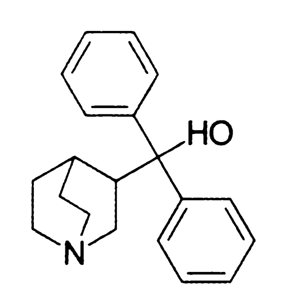


Рис. 10.11. α,α-Дифенил-3-хинуклидинметанол (и в виде гидрохлорида)

Хифенадин (Фенкарол♠)

- Производное хинуклидина, обладает низкой липофильностью, плохо проходит через ГЭБ, не оказывает угнетающего влияния на ЦНС — «дневной» антигистаминный препарат. Он также уменьшает содержание гистамина в тканях за счет активации диаминоксидазы, инактивирующей гистамин. Не обладает адрено- и холиноблокирующей активностью. Биодоступность — 45%, длительность действия — 4–6 ч.
- Метаболизируется в печени, выводится почками, с желчью. Назначают 2–3 раза в сутки внутрь, внутримышечно.

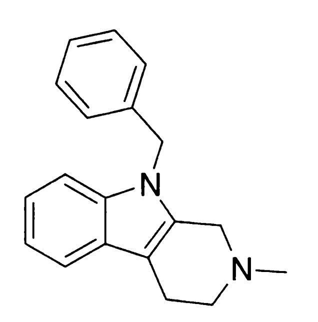


Рис. 10.12. 2,3,4,5-Тетрагидро-2-метил-5-(фенилметил)-1Н-пиридо[4,3-b]индол

Мебгидролин (Диазолин♠)

- Производное тетрагидрокарболина, не проходит через ГЭБ — «дневной» антигистаминный препарат. Биодоступность — 40–60%. Слабо блокирует М-ХР. Индуктор микросомальных ферментов печени.
- Подвергается биотрансформации в печени путем метилирования, выводится почками. Длительность действия — 48 ч. T½ — 4 ч. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

II поколение

Механизм действия. Обладают высоким аффинитетом к H_1-рецепторам, и гистамин в высоких концентрациях не вытесняет препараты из связи с рецепторами.

Фармакологические эффекты.

- Антигистаминный.
- Противовоспалительный: подавление экспрессии гена-регулятора нуклеарного фактора-κВ, который регулирует продукцию большинства провоспалительных цитокинов и активируется через H_1-рецепторы даже

при отсутствии гистамина. Препараты подавляют активность нуклеарного фактора-κB: стабилизируют мембраны тучных клеток, уменьшают экспрессию молекул адгезии, подавляют индуцированное эозинофилами выделение интерлейкина-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Преимущества.

- Селективность связывания с H_1-рецепторами и отсутствие влияния на другие рецепторы.
- Отсутствие седативного эффекта и влияния на когнитивные функции в терапевтических дозах за счет плохого проникновения через ГЭБ, что обусловлено их липофобностью, наличием электростатического заряда и удалением из ЦНС транспортными белками (Р-гликопротеином). Препараты связываются менее чем с 20% центральных H_1-рецепторов.
- Продолжительность действия — до 24 ч, назначают 1 раз в сутки. Высокая биодоступность (90–95%), отсутствует связь абсорбции с приемом пищи. Большинство препаратов — метаболизируемые: дают эффект только после метаболизма в печени при участии изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений; исключение — цетиризин: он поступает в организм в виде активного вещества и не подвергается метаболизму.
- Отсутствие привыкания при длительном применении, что делает возможным назначение на длительный период; после отмены препарата терапевтический эффект может длиться в течение 1 нед.

Недостатки.

- Кардиотоксический эффект: способность блокировать калиевые каналы мембраны кардиомиоцитов, что ассоциируется с удлинением интервала *QT* и нарушением ритма сердца (дозозависимый).
- Отсутствие парентеральных форм.

Лоратадин (Кларитин*)

- Трициклическое соединение. Ингибирует высвобождение гистамина и LTC_4 из тучных клеток. Обладает противоаллергическим, противоэкссудативным действием, снимает спазм гладкой мускулатуры.
- Действие развивается через 30 мин, достигает максимума через 8–12 ч и длится 24 ч.
- Биотрансформация — в печени системой цитохрома P450 (преимущественно посредством CYP3A4 и в меньшей степени — CYP2D6) с образованием активного метаболита — дескарбоэтоксилоратадина. Выводится почками и с желчью в виде гидроксилированных метаболитов и/или конъюгатов. T½ лоратадина — 8,4 ч, активного метаболита — 28 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 10.13. Этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11H-бензо-[5,6] циклогепта [1',2-b]пиридин-11-илиден)-1-пиперидинкарбоновой кислоты

Цетиризин (Зиртек♠)

Рис. 10.14. [2-[4-[(4-Хлорфенил) фенилметил]-1-пиперазинил]этокси]уксусная кислота (в виде гидрохлорида)

- Пиперазиновое производное, рацемическая смесь L- и R-энантиомеров, физиологической активностью обладает R-энантиомер левоцетиризин.
- Максимальная концентрация в крови — через 1 ч.

В небольших количествах метаболизируется путем О-деалкилирования с образованием неактивного метаболита, выводится почками (70%) преимущественно в неизмененном виде. Т½ — 4–10 ч. После прекращения лечения действие сохраняется до 3 сут. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Эбастин (Кестин♠)

Рис. 10.15. 1-[4-(1,1-Диметилэтил)фенил]-4-[4-(дифенилметокси)-1-пиперидинил]-1-бутанон

- Предупреждает вызываемые гистамином спазмы гладкой мускулатуры и повышение сосудистой проницаемости. Не влияет на интервал *QT* на электрокардиограмме. Биодоступность — 90–95%, действие начинается через 1 ч и сохраняется 48 ч.
- Почти полностью метаболизируется в печени до активного метаболита — каребастина, 66% препарата выводится в виде конъюгатов почками, Т½ — 15–19 ч. После терапии эффект сохраняется в течение 72 ч за счет действия активного метаболита. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

III поколение

Фармакологические эффекты: антигистаминный, противовоспалительный.

Активные метаболиты препаратов II поколения, превосходят их по эффективности; более полный спектр ингибируемых медиаторов ранней и поздней фаз аллергического каскада; обладают более высоким профилем безопасности, при этом их эффект предсказуем и не зависит от активности ферментов системы цитохрома Р450; не обладают кардиотоксическим действием, седацией; отсутствует необходимость в изменении дозы у больных с нарушенными функциями печени и почек.

Фексофенадин (Телфаст♠)

Рис. 10.16. (±)-4-[1-Гидрокси-4-[4-(гидроксидифенилметил)-1-пиперидинил)бутил]-α, α-диметилбензолуксусная кислота (и в виде гидрохлорида)

- Рацемическая смесь двух фармакологически активных изомеров активного метаболита терфенадина. Кроме блокады H_1-рецепторов, стабилизирует мембраны тучных клеток, препятствуя высвобождению гистамина и других медиаторов аллергии. Эффект наступает через 1 ч, достигает максимума через 6 ч и продолжается в течение 24 ч.
- Не метаболизируется системой цитохрома P450, выводится с желчью (80%) и почками (11%). T½ — 14 ч. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Дезлоратадин (Эриус♠)

- Ингибирует каскад реакций аллергического воспаления в том числе высвобождение провоспалительных цитокинов, интерлейкинов-4, -6, -8, -13, продукцию супероксидных анионов активированными полиморфноядерными нейтрофилами, адгезию и хемотаксис эозинофилов, экспрессию молекул адгезии. Активный метаболит лоратадина, максимальная концентрация в крови — через 3 ч.
- Метаболизируется в печени путем гидроксилирования с образованием 3-OH-дезлоратадина и глюкуронирования. Выводится преимущественно в виде метаболитов почками, с желчью. T½ — 27 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

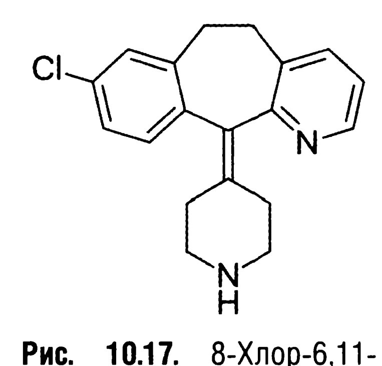


Рис. 10.17. 8-Хлор-6,11-дигидро-11-(4-пиперидинилиден)-5H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-b]пиридин

Левоцетиризин (Ксизал♠)

Рис. 10.18. 2-(2-{4-[(R)-(4-Хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}этокси)уксусная кислота

- Активный R-энантиомер рацемического соединения цетиризина. Биодоступность абсолютная.
- Степень метаболизма составляет менее 14%; метаболические пути включают ароматическое окисление, N- и O-деалкилирование и конъюгацию таурина; пути деалкилирования опосредуются изоферментом CYP3A4

цитохрома P450, ароматическое окисление включает множественные изоформы CYP. Выводится преимущественно почками. T½ — 8–9 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Показания к назначению препаратов II и III поколений: сезонный и круглогодичный аллергический ринит и аллергический конъюнктивит, поллиноз, аллергические дерматозы.

Побочные эффекты: сонливость, тахикардия (дозозависимые эффекты у препаратов II поколения), головная боль, диспепсия.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

- Кромоглициевая кислота (кромогликат натрия℘, Интал♣).
- Недокромил натрия (Тайлед♣).
- Кетотифен (Задитен♣, астафен℘).

Механизм действия. Угнетают активность ФДЭ и повышают концентрацию цАМФ внутри клетки, препятствуют открытию кальциевых каналов и входу ионов Ca^{2+} в тучные клетки; угнетают кальцийзависимую дегрануляцию клеток и выход из них гистамина, фактора, активирующего тромбоциты, лейкотриенов, лимфокинов и других биологически активных веществ, индуцирующих аллергические и воспалительные реакции. Уменьшается чувствительность тучных клеток к действию дегранулирующих агентов.

Все это в целом препятствует процессу дегрануляции тучных клеток и высвобождению из них спазмогенных веществ (рис. 10.19).

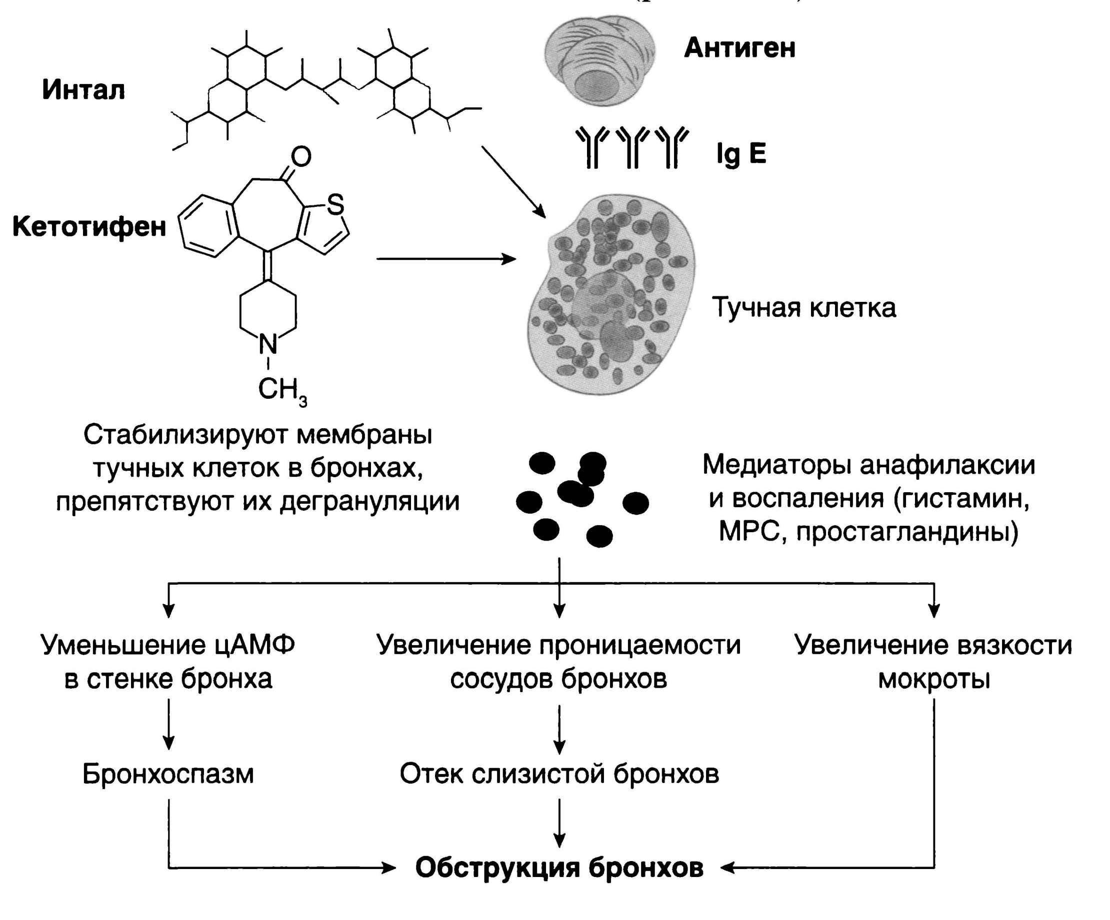


Рис. 10.19. Механизм действия стабилизаторов мембран тучных клеток

Фармакологические эффекты: противоаллергический, противовоспалительный.

Особенности отдельных препаратов

Кромоглициевая кислота (кромогликат натрия℘, Интал♠)

Рис. 10.20. 5,5'-[(2-Гидрокси-1,3-пропандиил)бис(окси)]бис[4-оксо-4Н-1-бензопиран-2-карбоновая кислота (и в виде динатриевой соли)

- При ингаляционном введении до 90% препарата оседает в трахее и крупных бронхах, эффект развивается через 2–4 нед.
- Не подвергается метаболизму, выводится почками и с желчью. Т½ — 1,0–1,5 ч. Назначают ингаляционно 4 раза в сутки (аэрозоль, раствор, капсулы для ингаляций).

Недокромил натрия (Тайлед♠)

Рис. 10.21. 9-Этил-6,9-дигидро-4,6-диоксо-10-пропил-4Н-пирано[3,2-g]хинолин-2,8-дикарбоновой кислоты динатриевая соль

- При ингаляционном применении эффект развивается к концу первой недели. Противовоспалительная активность выше, чем кромогликата натрия, в 4–10 раз.
- Не метаболизируется, в неизмененном виде выводится почками (70%) и с желчью (30%). Т½ — 3,5 ч. Назначают ингаляционно 2 раза в сутки (аэрозоль).

Показания: заболевания дыхательных путей с обратимой обструкцией (лечение в комплексной терапии): бронхиальная астма различного генеза, бронхоспастические реакции, вызываемые различными факторами.

Побочные эффекты: раздражение слизистой оболочки, кашель, сухость во рту, охриплость голоса.

Противопоказания: астматический статус, беременность, период грудного вскармливания.

Рис. 10.22. 4,9-Дигидро-4-(1-метил-4-пиперидилиден)-10Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]тиофен-10-он (в виде фумарата)

Кетотифен (Задитен♠, астафен♠)

- Действие обусловлено стабилизацией мембран тучных клеток и блокадой H_1-рецепторов. Биодоступность — 50% вследствие эффекта первого прохождения через печень; максимальная концентрация в крови — через 2–4 ч, проходит через ГЭБ, проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени с образованием неактивного метаболита кетотифен-N-глюкуронида; выводится преимущественно в виде метаболитов почками. T½ — 21 ч. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Показания: профилактика приступов бронхиальной астмы, лечение и профилактика аллергического ринита, конъюнктивита и других аллергических реакций немедленного типа.

Побочные эффекты: сонливость, усталость, заторможенность, тромбоцитопения.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания.

С учетом наличия седативного эффекта — ограничения в назначении препарата, связанные с профессиональной деятельностью пациента.

11. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Антисекреторные средства, гастропротекторы, антацидные средства

Группа лекарственных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и ДПК, эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, синдром Золлингера–Эллисона и др.). Наиболее часто кислотозависимые заболевания ассоциированы с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Основными стимуляторами секреции соляной кислоты в желудке являются гистамин, гастрин и ацетилхолин, действующие через специфические клеточные рецепторы, расположенные на базальной мембране париетальных клеток: гистаминовые (H_2), гастриновые (G) и холинорецепторы (M). В результате активации этих рецепторов в париетальных клетках увеличивается концентрация ионов Ca^{2+} и цАМФ, что приводит к активации тубуловезикул, содержащих H^+/K^+-АТФазы (рис. 11.1). Важнейшими эндогенными ингибиторами секреции соляной кислоты являются ПГ и соматостатин.

Факторы защиты слизистой оболочки желудка.

1. Слизисто-бикарбонатный барьер. Бикарбонаты, секретируемые поверхностными эпителиальными клетками желудка и кишечника, играют роль буфера, поддерживающего нейтральный pH у поверхности эпителия.
2. Регенерация эпителия. От целостности и непрерывной обновляемости апикальной мембраны энтероцитов во многом зависит устойчивость слизистой оболочки желудка и ДПК. Репарации слизистой оболочки желудка путем деления эпителиальных клеток способствуют ПГ, эпидермальный фактор роста и TGFα (трансформирующий фактор роста-α).
3. Адекватный кровоток.
4. Иммунная защита. Секреторный IgA, выполняющий защитную функцию в отношении слизистых оболочек.
5. ПГ (цитопротекторы). Слизистая оболочка желудка продуцирует собственные ПГ: $ПГЕ_2$ и $ПГI_2$ обеспечивают устойчивость гастродуоденальной слизистой оболочки благодаря их способности ингибировать выработку соляной кислоты, стимулировать слизеобразование и продукцию щелочного компонента желудочного сока, повышать уровень кровотока в слизистой оболочке и ее регенераторной потенции.

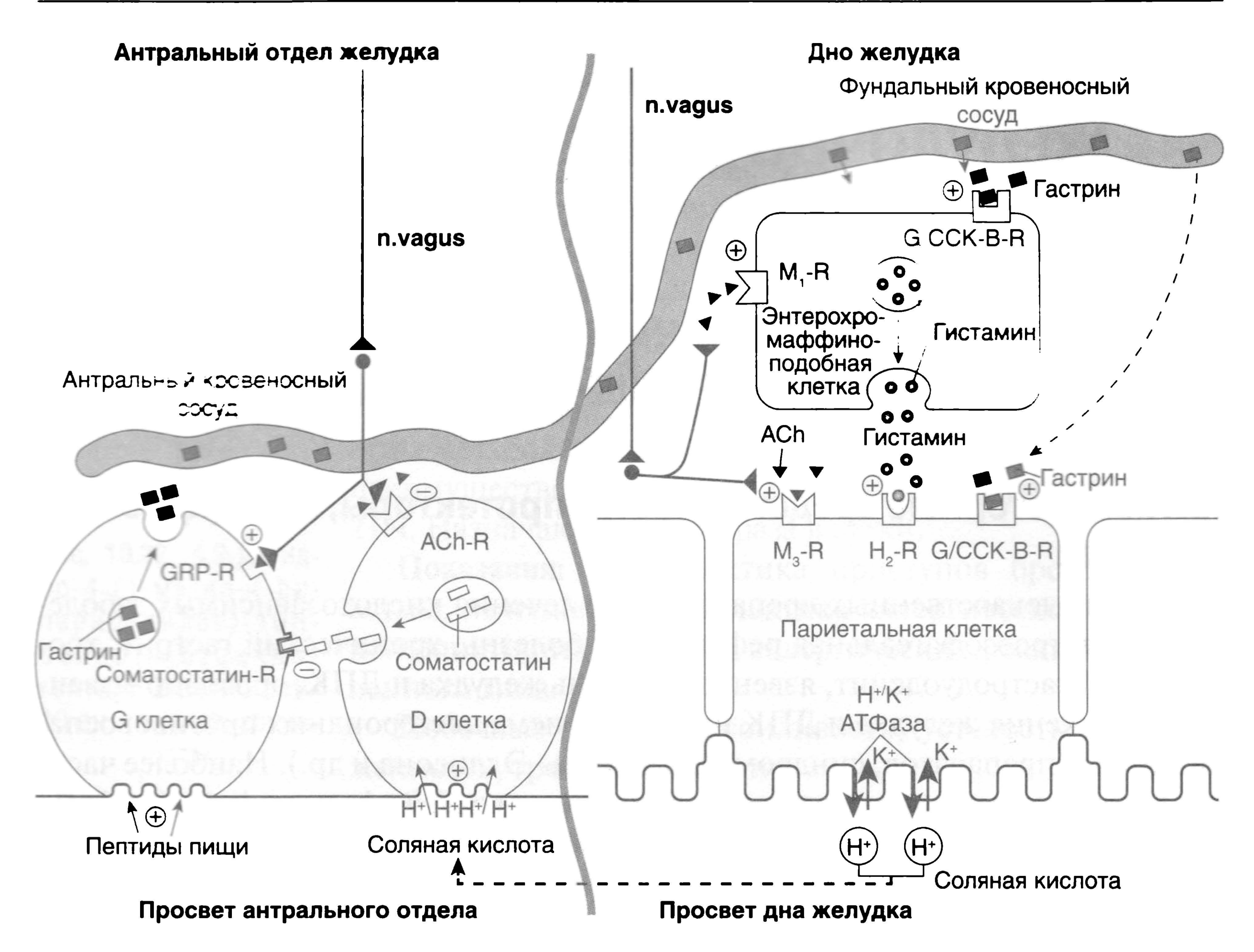


Рис. 11.1. Схема физиологического контроля секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка (Katzung B.G., 2009): GRP-R – рецепторы гастрина; ACh-R – холинорецепторы; Соматостатин-R – рецептор соматостатина; G/CCK-B-R - рецептор холецистокинина B; H_2-R – H_2-гистаминовый рецептор

Принципы действия препаратов разных групп: уменьшение секреции соляной кислоты (антисекреторные средства: ингибиторы протонной помпы, H_2-гистаминоблокаторы, М-ХБ), повышение устойчивости слизистой оболочки желудка к агрессивным факторам (гастропротекторы), нейтрализация соляной кислоты (антациды), эрадикация *H. pylori*.

Антисекреторные средства

Группы препаратов: ингибиторы протонной помпы (ИПП) (блокаторы H^+/K^+-АТФазы), блокаторы H_2-рецепторов, М-ХБ.

Ингибиторы протонной помпы (блокаторы H^+,K^+- аденозинтрифосфатазы)

Лекарственные препараты снижают продукцию соляной кислоты посредством блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка H^+/K^+-АТФазы.

Первый препарат из группы ИПП — омепразол под торговым наименованием «Лосек» был синтезирован в 1978 г. в Швеции группой исследователей под руководством И. Эстхольма. Успехи в создании антисекреторных препаратов привели к тому, что уменьшилось число операций у пациентов с язвенной болезнью, в частности, ваготомии. В 1993 г. на конференции гастроэнте-

рологов в Йеле было принято соглашение о том, что ваготомия не может рассматриваться как метод выбора в лечении язвенной болезни.

Классификация

- I поколение: Омепразол (Омез♠, Лосек♠).
- II поколение: Лансопразол (Ланзап♠).
- III поколение: Пантопразол (Контролок♠).
- IV поколение: Рабепразол (Париет♠).
- V поколение: Эзомепразол (Нексиум♠).
- Комбинированные ЛС: Омез Д♠ (домперидон, омепразол).

По химическому строению все ИПП являются производными бензимидазола и имеют единое молекулярное ядро. Различаются ингибиторы протонной помпы только химическими радикалами, которые придают им индивидуальные свойства, касающиеся длительности латентного периода, продолжительности времени действия препарата, особенностей pH-селективности, взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами (рис. 11.2). Поколение I–IV ИПП — рацемические смеси R- и S-изомеров в пропорции 1:1, V поколение — S-изомер (что обеспечивает более высокую биодоступность из-за меньшего эффекта первого прохождения через печень).

Бензимидазол **Омепразол**

Рис. 11.2. Структурные формулы бензимидазола и Омепразола

Механизм действия.

Водородно-калиевая аденозинтрифосфатаза (H^+/K^+-АТФаза) является протонной помпой и играет важнейшую роль при секреции соляной кислоты в желудке. H^+/K^+-АТФаза транспортирует ион H^+ из цитоплазмы париетальной клетки в полость желудка через апикальную мембрану в обмен на ион K^+, который она переносит внутрь клетки. При этом оба катиона транспортируются против электрохимического градиента. Источником энергии для этого транспорта служит гидролиз молекулы АТФ. Одновременно с ионами H^+ в просвет желудка путем активного транспорта против градиента переносятся ионы Cl^-. Входящие в клетку ионы K^+ покидают ее по градиенту концентрации вместе с ионами Cl^- через апикальную мембрану париетальных клеток. Протоны H^+ образуются в эквивалентных количествах с ионами HCO^{3-} при диссоциации угольной кислоты H_2CO_3 при участии фермента карбоангидразы. Ионы HCO^{3-} пассивно перемещаются в кровь по градиенту концентрации через базолатеральную мембрану в обмен на ионы Cl^-. Таким образом, в просвет желудка при участии H^+/K^+-АТФазы выделяется соляная кислота в виде ионов H^+ и Cl^-, а ионы K^+ возвратным образом перемещаются через мембрану. ИПП — проле-

карства, являются слабыми основаниями, в кислой среде азот пиридинового цикла этих соединений способен связывать протон H^-. Протонирование пиридинового цикла приводит к внутримолекулярной перестройке, в результате чего между бензимидазольной группировкой и пиридиновым кольцом образуется еще один цикл, в состав которого входит атом серы. Образовавшийся циклический сульфенамид является высокореакционным соединением, способным взаимодействовать с SH-группами белков, в частности с SH-группами протонной помпы (рис. 11.3). Для того чтобы пролекарство превратилось в ЛС, необходима достаточно кислая среда желудка.

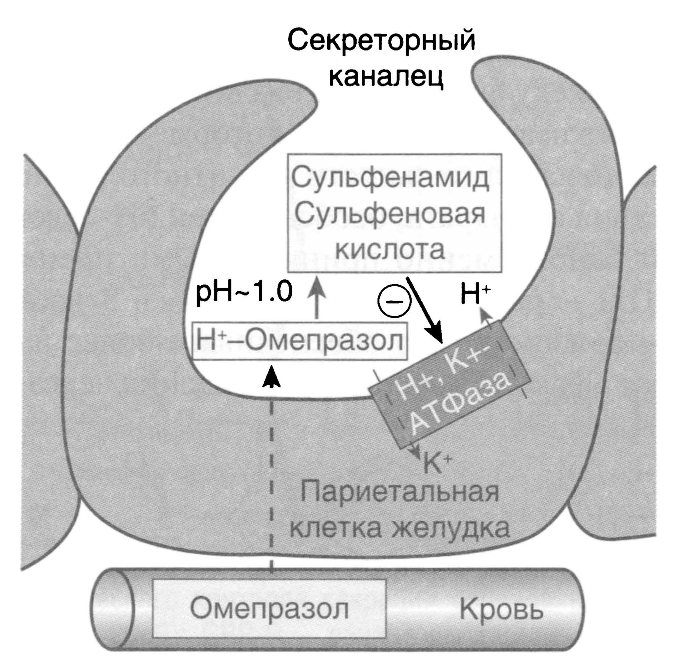


Рис. 11.3. Ингибирующее действие метаболитов омепразола на протонную помпу (H^+/K^+-аденозинтрифосфатазу) париетальных клеток желудка (Харкевич Д.А., 2021)

Этапы действия ИПП (рис. 11.4).

1. Абсорбция из кишечника с проникновением в системный кровоток. Таблетки или гранулы для перорального введения, содержащие ИПП, покрыты оболочкой, устойчивой в кислой среде, но растворяющейся в слабощелочной. Именно поэтому они проходят неповрежденными через просвет желудка с его кислым содержимым. Оболочка таблеток или гранул быстро разрушается в слабощелочной среде тонкой кишки, после чего ИПП всасываются и попадают в кровь.
2. Концентрирование в секреторных канальцах париетальных клеток.
3. Связывание протона в кислой среде канальцев. Попав в кислую среду, ИПП связывают протон, становясь заряженными, после чего теряют способность проникать через мембраны. ИПП избирательно накапливаются в ограниченных мембранами пространствах, где произошло их протонирование, в основном это секреторные канальцы париетальных клеток, значение pH внутри которых при переваривании пищи составляет примерно 2,0.
4. Превращение из пролекарства в ЛС (активация ИПП под действием кислоты).
5. Ковалентное связывание с SH-группами протонной помпы и его ингибирование.



Рис. 11.4. Основные этапы действия препаратов из группы ингибиторов протонной помпы (Лопина О.С., 2016)

По скорости превращения пролекарства в ЛС и ингибирования протонных помп ИПП в порядке убывания располагаются в следующем ряду:

эзомепразол > рабепразол > лансопразол > омепразол > пантопразол.

Особенности ИПП. Занимают центральное место среди противоязвенных ЛС. По антисекреторной активности значительно превосходят другие препараты, снижающие секрецию соляной кислоты. Продолжительность эффективного антисекреторного действия ИПП определяется тем, что все заблокированные H^+/K^+-АТФазы заменяются в клетке новыми за 72–96 ч (а половина H^+/K^+-АТФаз — за 30–48 ч), что заметно больше, чем время действия любого другого противоязвенного препарата. Обладают антихеликобактерным действием, в связи с чем они включаются в качестве неотъемлемого компонента в схемы эрадикации *H. pylori*. Снижают базальную и стимулированную секрецию независимо от природы раздражителя. Характеризуются высоким уровнем активации в кислой среде. В отличие от блокаторов H_2-рецепторов, отсутствует эффект рикошета.

Омепразоловая резистентность. Широкое использование омепразола определило появление в современной гастроэнтерологии термина «омепразоловая резистентность». Под резистентностью к омепразолу понимают сохранение pH в теле желудка ниже 4,0 в течение более 12 ч при суточном pH-мониторинге на фоне двукратного приема стандартной дозы препарата. Резистентность у взрослых к ингибиторам протонной помпы в первые сутки приема препаратов колеблется от 25,7 до 42,4%, а на 4-е сутки — от 5,6 до 27,8%.

Ночной кислотный прорыв — ночное понижение pH менее 4,0 продолжительностью не менее 1 ч, которое встречается у 70% пациентов, в том числе у здоровых, вне зависимости от ИПП. Этот феномен объясняется тем, что вечером, в момент приема ИПП, не у всех пациентов все H^+/K^+-АТФазы находятся в активном состоянии и ИПП не воздействует на неактивированные H^+/K^+-АТФазы. Поскольку время выведения ИПП около 1,0–1,5 ч, к моменту активации H^+/K^+-АТФаз ИПП уже выведен и активированные ночью H^+/K^+-АТФазы начинают секретировать соляную кислоту. Ночной кислотный прорыв не связан с резистентностью к некоторым ИПП.

Показания: лечение и профилактика язвеной болезни желудка и ДПК: эрадикационная терапия *H. pylori* с язвенной болезнью желудка и ДПК (только

в составе комбинированной терапии); язвенная болезнь желудка и ДПК, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств; стрессовые язвы, гастроэзофагеальный рефлюкс; синдром Золлингера–Эллисона.

Побочные эффекты: диспепсические нарушения, повышение активности печеночных трансаминаз, головная боль, головокружение, нарушения сна, отеки, импотенция, алопеция, акне, аллергические реакции.

Противопоказания: тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Особенности отдельных препаратов

Омепразол (Омез♠, Лосек♠)

Рис. 11.5. (RS)-5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил]-1Н-бензимидазол

Антисекреторный эффект развивается в течение 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 2 ч. Биодоступность — 30–40%. Является ингибитором изофермента цитохрома Р450 – CYP2C19. T½ — 0,5–1,0 ч. Метаболизируется в печени с участием ферментной системы CYP2C19. Выводится почками (70–80%) и с желчью (20–30%). Назначают внутрь (1 раз в сутки), внутривенно.

Лансопразол (Ланзап♠)

Рис. 11.6. (RS)-2-[(3-Метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил) метилсульфинил]-1Н-бензимидазол

Прием пищи снижает абсорбцию и биодоступность, но тормозящее влияние на желудочную секрецию остается одинаковым независимо от приема пищи. Ингибирующий эффект нарастает в первые 4 дня приема. После прекращения приема кислотность в течение 39 ч остается ниже 50% базального уровня. T½ —1,3–1,7 ч, выводится почками в виде метаболитов (14–23%) и через кишечник. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Пантопразол (Контролок♠)

Рис. 11.7. (RS)-5-(Дифторметокси)-2-[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метилсульфинил]-3Н-бензимидазол

Терапевтический эффект после однократного приема наступает быстро и сохраняется в течение 24 ч. Биодоступность — 65–77%, прием антацидов или пищи не влияет на биодоступность препарата. T½ — 0,9–1,9 ч. Выводится преимущественно почками (82%) в виде метаболитов. Назначают внутрь (1–2 раза в сутки), внутривенно.

Блокаторы H_2-рецепторов

Лекарственные препараты снижают продукцию соляной кислоты посредством блокирования H_2-рецепторов париетальных клеток слизистой оболочки желудка.

Блокаторы H_2-рецепторов по химическому строению близки к гистамину, отличаются от него утяжеленной ароматической частью или изменением алифатических радикалов (рис. 11.8). Циметидин содержит в качестве основы молекулы имидазольный гетероцикл, ранитидин — относится к производным фурана, фамотидин, низатидин — к производным тиазола.

Циметидин Гистамин

Рис. 11.8. Сравнение структурной формулы гистамина и циметидина

В начале XX в. английский фармаколог и физиолог Г. Дейл (рис. 11.9) и английский химик Дж. Баргер обнаружили неизвестное ранее биологически активное вещество, в дальнейшем идентифицированное как β-имидазолилэтиламин и позже получившее наименование гистамин. Через несколько лет в опытах на животных Г. Дейл установил, что введение гистамина, увеличивая желудочную секрецию, способствует развитию язвенной болезни.

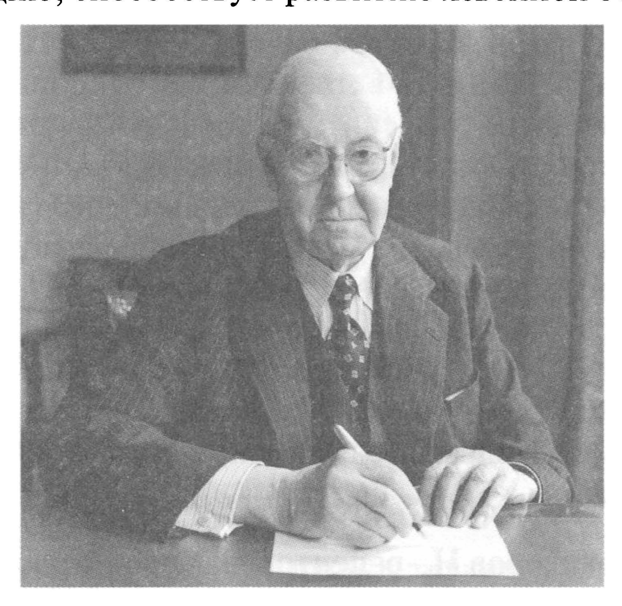


Рис. 11.9. Генри Халлетт Дейл (Henry Hallett Dale, 09.06.1875 – 23.07.1968) английский фармаколог и физиолог. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1936 г. за исследование ацетилхолина (совместно с О. Леви)

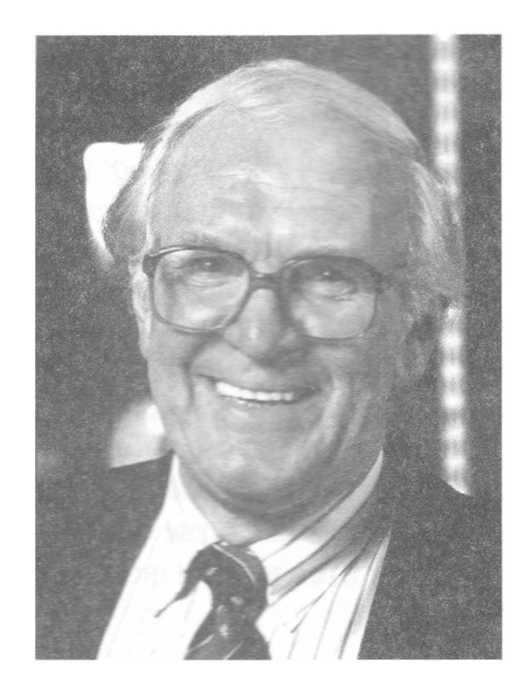


Рис. 11.10. Джеймс Уайт Блэк (James Whyte Black. 14.06.1924-22.03.2010), шотландский фармаколог. Исследования Дж. Блэка привели к созданию нового класса противоязвенных препаратов — блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов, а также β-адреноблокатора анаприлина. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1988 года

В 1972 г. шотландский фармаколог Дж. Блэк (рис. 11.10), испробовав более 700 разных структур, обнаружил, что соединение буримамид, содержащее имидазольное кольцо в боковой цепи, действует на рецепторы желудка (позже названные H_2-рецепторами). За идентификацию H_2-рецепторов и разработку ЛС, блокирующих их, Дж. Блэк в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии.

В 1975 г. появился циметидин, в 1979 г. — ранитидин, в 1984 г.— фамотидин, в 1987 г. — низатидин. Блокаторы H_2-рецепторов сразу стали «золотым стандартом» терапии кислотозависимых заболеваний (а ранитидин к 1988 г. — наиболее продаваемым рецептурным препаратом) и оставались ими до появления ингибиторов протонной помпы.

Классификация.

- I поколение: циметидин (исключен из Государственного реестра ЛС).
- II поколение: ранитидин (Зантак♠, Рантак♠, ринтид℘), ранитидин висмута цитрат (Пилорид♠).
- III поколение: фамотидин (Квамател♠).
- IV поколение: низатидин (Аксид♠).
- V поколение: роксатидин (Роксан♠).

H_2-рецептор — интегральный мембранный белок, один из четырех гистаминовых рецепторов, относится к группе родопсиноподобных рецепторов, связанных с G-белком. Активируется посредством связывания гистамина, связан с аденилатциклазой через Gs-белок, является стимулятором генерации цАМФ, который приводит к активации протеинкиназы А. Локализация H_2-рецепторов: париетальные (оксинтические, обкладочные) клетки желудка, гладкие мышцы сосудов, нейтрофилы, тучные клетки, сердце, матка, ЦНС (хвостатое ядро, кора головного мозга, гиппокамп, зубчатое ядро мозжечка). Активация H_2-рецептора приводит к стимуляции секреции желудочного сока (цель антигистаминных препаратов, действующих на H_2-рецепторы при язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни).

Механизм действия. Связан с блокадой H_2-рецепторов обкладочных клеток желудка по конкурентному типу, что сопровождается снижением базальной и вызванной различными раздражителями секреции соляной кислоты, подавлением продукции пепсина.

Особенности блокаторов H_2-рецепторов. Хорошо проникают через гистогематические барьеры, в том числе через плацентарный, но вследствие низкой липофильности плохо проходят через ГЭБ. Выделяются они преимущественно в неизмененном виде, в основном почками (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Фармакокинетика блокаторов H_2-рецепторов

Характеристика	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин	Роксатидин
Биодоступность, %	60–80	50–60	30–50	90–100
$T^1/_2$, ч	2	2	3,5	6
Терапевтическая концентрация, нг/мл	500–600	100–200	20–40	200
Ингибирование продукции кислоты, %	50	70	70	70
Почечная экскреция, %	50–70	50	50	50

Показания: язвенные поражения слизистой оболочки пищевода, желудочно-пищеводный рефлюкс, язвенная болезнь желудка и ДПК, синдром Золлингера–Эллисона, профилактика стрессовых язв, панкреатит (фамотидин).

Побочные эффекты (в основном характерны для препаратов I и II поколения):

- боль в животе, диарея развивается в результате антисекреторного действия — уменьшение продукции соляной кислоты повышает pH в желудке, что препятствует превращению пепсиногена в пепсин, участвующий в расщеплении белков пищи, уменьшение продукции желудочного сока, а также блокада H_2-рецепторов поджелудочной железы становятся причиной снижения выделения пищеварительных ферментов поджелудочной железой и желчи;
- антиандрогенное действие: обусловлено способностью H_2-блокаторов вытеснять из связи с рецепторами эндогенный тестостерон, наблюдается при длительном приеме и проявляется повышением уровня пролактина в крови, возникновением галактореи, аменореи; гинекомастии, импотенции, уменьшением числа сперматозоидов;
- являются ингибиторами микросомальных ферментов печени; гепатотоксичность: проявляется повышением активности аминотрансфераз и снижением кровотока в печени;
- головная боль, беспокойство, усталость, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания: связаны с блокадой H_2-рецепторов ЦНС;
- кардиотоксичность: связана с блокадой H_2-рецепторов миокарда, сопровождается синдромом слабости синусового узла, аритмиями, усугублением ИБС;
- нефротоксичность: повышение уровня креатинина в сыворотке крови;
- подавление продукции внутреннего фактора Касла и снижение всасывания витамина B_{12}, лейко- и тромбоцитопения
- синдром рикошета (синдром отмены): свойство H_2-блокаторов при резком прекращении их приема вызывать увеличение кислотности и, как следствие, обострение заболевания;
- аллергические реакции.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

H_2-блокаторы проигрывают по целому ряду основных характеристик ингибиторам протонной помпы, не превосходя их по другим. Однако ИПП имеют

ряд недостатков, среди которых высокий процент пациентов, имеющих резистентность к тем или иным ИПП и возможность ночного кислотного прорыва, в силу этого у ряда пациентов H_2-блокаторы оказываются предпочтительнее ИПП.

Особенности отдельных препаратов

Циметидин

Рис. 11.11. N-Циано-N'-метил-N»-[2-[[(5-метил-1Н-имидазол-4-ил)метил]тио]этил]гуанидин

Исключен из Государственного реестра ЛС.

- Уступает ранитидину по активности (в 5–10 раз), избирательности и продолжительности действия. После приема внутрь терапевтическое действие сохраняется в течение 4–5 ч.
- В настоящее время (из-за побочных эффектов и низкой эффективности) в клинической практике не применяется.

Ранитидин (Зантак♠, Рантак♠, ринтид℘)

Рис. 11.12. N-2-5-(Диметиламино)метилфурфурил-тио-этил-N'-метил-2-нитро-1,1- этилендиамин

Антиандрогенного действия практически не оказывает. Незначительно влияет на активность микросомальных ферментов печени. Биодоступность — 50% (эффект «первого прохождения» через печень). Длительность действия — до 10–12 ч. Метаболизируется в печени с образованием десметилранитидина и S-оксиранитидина. T½ — 2–3 ч. Выводится в основном почками. Назначают внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Ранитидина висмут цитрат (Пилорид♠)

Комбинированный препарат, содержит ранитидин (основание), трехвалентный висмут и цитрат в весовом соотношении 81:64:55. В желудке диссоциирует на отдельные компоненты. Проявляет комбинированное действие: ранитидин блокирует H_2-рецепторы обкладочных клеток желудка, ингибирует базальную и стимулированную, дневную и ночную секрецию соляной кислоты, висмута цитрат оказывает защитное (вяжущее) влияние на слизистую оболочку желудка и бактерицидное действие в отношении *H. pylori*. Назначают внутрь.

Фамотидин (Квамател♠)

Рис. 11.13 3-[({2-[(Диаминометилиден)амино]-1,3-тиазол-4-ил}метил)сульфанил]-N-сульфамоилпропанимидамид

Активнее ранитидина, однократная доза при приеме внутрь подавляет секрецию на 10–12 ч. Отсутствует антиандрогенное действие. На микросомальные ферменты печени не влияет. Не изменяет уровень гастрина в сыворотке крови. Биодступность — 40–45%. Метаболизируется в печени с образованием S-оксида. T½ — 2,5–4 ч. Выводится в основном почками: 27–40% — в неизмененном виде. Назначают внутрь, внутривенно.

H_2-блокаторы IV и V поколения — низатидин и роксатидин — по эффективности и частоте возникновения побочных эффектов сравнимы с фамотидином.

М-холиноблокаторы

Игибируют секрецию соляной кислоты, предотвращают опосредованную АХ-стимуляцию нервных волокон блуждающего нерва.

Классификация.

1. М-ХБ неизбирательного действия: атропин (Атропина сульфат♠), метоциния йодид (Метацин♠), Платифиллин (Платифиллина гидротартрат♠).
2. Средства, блокирующие преимущественно M_1-ХР: пирензепин (Гастроцепин♠).

В настоящее время М-ХБ вследствие слабого влияния на секрецию соляной кислоты и множественных атропиноподобных воздействий на другие системы и органы для лечения патологий желудка используются редко.

Пирензепин (Гастроцепин♠)

- Является селективным блокатором M_1-ХР. В отличие от типичных блокаторов, избирательно угнетает секрецию железами желудка соляной кислоты и пепсиногена, не оказывая существенного блокирующего влияния на М-ХР слюнных желез, сердца, гладких мышц глаза и других органов.
- Биодоступность — 20–30%, снижается при одновременном приеме с пищей. Метаболизируется в печени в незначительной степени. T½ — 10–12 ч. Выводится почками (10%), остальная часть — с желчью. Назначают внутрь, внутримышечно, внутривенно.

Рис. 11.14. 5,11-Дигидро-11-[(4-метил-1-пиперазинил)ацетил]-6H-пиридо[2,3-b][1,4]бензодиазепин-6-он (в виде дигидрохлорида)

Механизм действия. Связан с блокадой M_1-ХР на уровне интрамуральных ганглиев и выключением стимулирующего влияния блуждающего нерва на желудочную секрецию.

Побочные эффекты и противопоказания — см. раздел «Холиноблокаторы».

Гастропротекторные средства

Группа лекарственных препаратов, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и препятствующих повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов (кислот, щелочей, ферментов и др.).

Классификация.

1. Препараты, создающие механическую защиту слизистой оболочки (язвенной поверхности): сукральфат (Вентер♠), висмута трикалия дицитрат (Де-Нол♠).
2. Препараты, повышающие защитную функцию слизистого барьера и устойчивость слизистой оболочки к действию повреждающих факторов: мизопростол (сайтотек♠), ребамипид.

Особенности отдельных препаратов

Сукральфат (Вентер♠)

Рис. 11.15. β-D-Фруктофуранозил-α-D-глюкопиранозид октакис(гидросульфат) алюминия комплекс

- Комплексный алюминийсодержащий сульфатированный дисахарид. Имеет определенное химическое сходство с гепарином натрия, но лишен его антикоагуляционных свойств.
- Биодоступность — 5%, не метаболизируется, выводится в неизмененном виде преимущественно с желчью. Назначается внутрь 3–4 раза в сутки, за 30 мин — 1 ч до еды.

Механизм действия. В кислой среде желудка (при pH ниже 4,0) распадается на алюминий и сульфат сахарозы; первый денатурирует белки слизи, а последний соединяется с ними, фиксируется на некротических массах язвенного поражения, образует защитную пленку, которая является барьером для действия

пепсина, соляной кислоты и забрасываемой желчи. Адсорбирует желчные кислоты, продукты жизнедеятельности микрофлоры ЖКТ, уменьшает местный воспалительный процесс. Защитный слой сохраняется в желудке до 8 ч, а в ДПК — около 4 ч.

Показания: язвенная болезнь желудка и ДПК, рефлюкс-эзофагит, гиперацидные гастриты.

Побочные эффекты: сухость во рту, тошнота, обстипация, аллергические реакции.

Противопоказания: дисфагия, непроходимость ЖКТ, кровотечения из ЖКТ, тяжелая почечная недостаточность, аллергические реакции.

Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол♠)

Рис. 11.16 Висмута (III) калия 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (соль 1:3:2)

Коллоидный субцитрат висмута. Не всасывается из ЖКТ, выводится с желчью. Назначается внутрь 4 раза в сутки за 30 мин до еды.

Механизм действия и эффекты. При pH 4,0 и ниже (желудочный сок) осаждаются нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, образуются хелатные соединения с белковым субстратом, они покрывают язвенную поверхность, защищают ее (этот полимергликопротеидный комплекс более эффективен, чем нормально выделяемая слизь) от воздействия кислоты, пепсина и желчи. Коагулирует белки и вызывает гибель *H. pylori*.

- Способствует заживлению пептических язв, восстановлению защитной функции и сохранению целостности барьера слизистой оболочки желудка.
- Стимулирует синтез $ПГЕ_2$, увеличивающего образование слизи и секрецию бикарбоната, улучшает количественные и качественные характеристики желудочной слизи и продукцию муцина.
- Приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта.

Показания: язвенная болезнь желудка и ДПК в фазе обострения, в том числе ассоциированная с *H. pylori*; хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *H. pylori*.

Побочные эффекты: темная окраска стула, потемнение языка.

Противопоказания: выраженное нарушение функций почек, беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

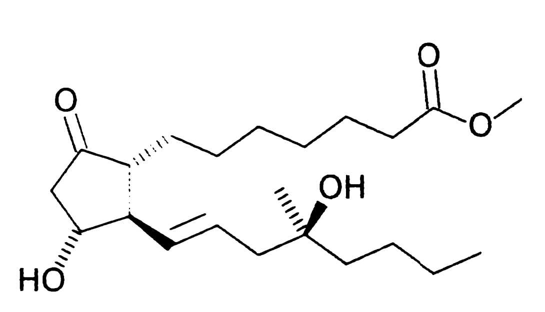


Рис. 11.17 Метил-7-((1R,2R,3R)-3-гидрокси-2-((S,E)-4-гидрокси-4-метилокт-1-енил)-5-оксоциклопентил)гептаноат

Мизопростол (сайтотек®)

Синтетический аналог ПГЕ$_1$, цитопротектор. Действие начинается через 30 мин и продолжается не менее 3–6 ч. $T_{1/2}$ — 20–40 мин, выводится почками (80%) и с желчью (15%). Назначается внутрь 2–4 раза в сутки.

Механизм действия и эффекты. Связывается с рецепторами ПГЕ париетальных клеток желудка, угнетает базальную, стимулированную и ночную секрецию желудочного сока и соляной кислоты, усиливает образование бикарбоната и слизи, улучшает кровоток и проявляет цитопротективное действие. Повышает устойчивость слизистой оболочки желудка и предупреждает развитие эрозивно-язвенных поражений, способствует заживлению пептических язв. Оказывает слабое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ.

Показания: профилактика развития язвы желудка, связанной с применением нестероидных противовоспалительных средств, лечение обострения язвенной болезни желудка и ДПК.

Побочные эффекты: диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, дисменорея, аллергические реакции, головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость.

Противопоказания: ИБС, АГ; нарушение мозгового кровообращения; заболевания печени и почек; гормональнозависимые опухоли; подозрение на внематочную беременность; период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет), аллергическая реакция.

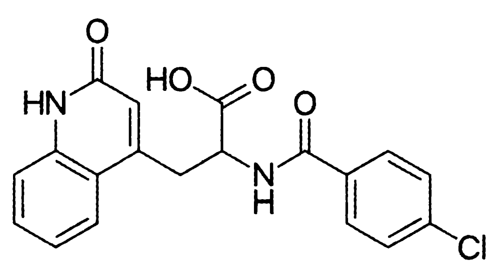


Рис. 11.18 2-[(4-Хлорбензоил)амино]-3-(2-оксо-1Н-хинолин-4-ил)пропановая кислота

Ребамипид (Ребагит♠)

- Производное 2-(1Н)-хинолинона, повышает содержание ПГЕ$_2$ в слизистой оболочке желудка и в содержимом желудочного сока. Т½ — 60 мин. Назначается внутрь 3 раза в сутки.
- Оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой оболочки желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот и щелочей, НПВС.
- Способствует активации ферментов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, и повышает содержание слизи на поверх-

ности стенки желудка. Способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, активизирует ее барьерную функцию, щелочную секрецию желудка, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, очищает слизистую оболочку от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфноядерными лейкоцитами и нейтрофилами в присутствии *H. pylori*, защищает слизистую оболочку желудка от поражения бактериями.

Антацидные средства

Антацидные средства (от греч. *anti* — «против», от лат. *acidum* — «кислота») — ЛС, нейтрализующие соляную кислоту, вследствие чего снижается раздражающее действие желудочного сока на слизистую оболочку, уменьшается болевой синдром.

Антациды дают быстрый, но непродолжительный эффект, их назначают обычно в комбинации с ЛС, угнетающими секрецию и моторику желудка.

Классификация.

1. Всасывающиеся (системные): натрия гидрокарбонат ($NaHCO_3$), кальция карбонат (Витакальцин♠) ($CaCO_3$), магния оксид (Магния окись♠) (MgO).
2. Невсасывающиеся (несистемные, местные): алюминия гидроксид [$Al(OH)_3$], магния гидроксид [$Mg(OH)_2$], алюминия фосфат (Фосфалюгель♠, Альфогель♠) ($AlPO_4$).
3. Комбинированные: Ренни♠, Гаттарт♠, Тамс♠, Эндрюс антацид♠ (кальция карбонат, магния карбонат); смесь Бурже℘ (натрия гидрокарбонат, натрия сульфат, натрия фосфат); гастрик℘ (кальция карбонат, магния гидроксид); Алмагель♠, Маалокс♠ (алгелдрат, магния гидроксид); Алмагель А♠ (алгелдрат, бензокаин, магния гидроксид); Алмагель Нео♠ (алгелдрат, магния гидроксид, симетикон); Гастал♠ (алюминия гидроксид, магния карбонат, магния гидроксид); Гестид♠.

Механизм действия. Взаимодействуют с соляной кислотой для оказания быстрого симптоматического эффекта (уменьшение боли, изжоги и дискомфорта) и уменьшают кислотный сброс в ДПК, связывают достаточно большой объем кислоты, усредняют (уменьшают) кислотность содержимого желудка в диапазоне pH 4,0–5,0 (в этом диапазоне практически все ионы H^+ связаны, их концентрация по сравнению с исходной снижается на 2–3 порядка), уровень снижения достаточен для существенного подавления протеазной активности желудочного сока.

Всасывающиеся (системные) антациды. Отличительная особенность — быстрое снижение кислотности после приема препарата, но при этом характерны кратковременность действия и значительное количество побочных эффектов, из-за которых всасывающиеся антациды сегодня считаются менее предпочтительными по сравнению с невсасывающимися. Нейтрализация соляной кислоты сопровождается образованием углекислого газа, который провоцирует гастроэзофагеальные рефлюксы, а также растягивает желудок. Часто вызывают кислотный рикошет. Всасывание в кровь бикарбонатов может привести к развитию системного алкалоза.

Кислотный рикошет: увеличение кислотопродукции после окончания действия лекарственных препаратов, предназначенных для уменьшения кислотности в ЖКТ. Является результатом стимуляции продуцирования гастрина из G-клеток, а также прямым влиянием катионов Ca^{2+} на париетальные клетки. Часто возникает при приеме всасывающихся антацидов как реакция на слишком быстрое ощелачивание среды в желудке, которое активизирует секрецию соляной кислоты. Через некоторое время после приема препарата кислотность желудка повышается и может достигать 1/3 от максимального выброса.

Невсасывающиеся антациды. Начинают действовать несколько позже, чем всасывающиеся, но продолжительность их действия больше и достигает 2,5–3,0 ч. Обладают буферностью в отношении продуцируемой желудком кислоты и способны в течение этого времени поддерживать кислотность в пределах 3,0–4,0 pH. Могут адсорбировать пепсин, способствуя уменьшению протеолитической активности желудочного сока. Связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие повреждающее действие на слизистую оболочку желудка. Обладают обволакивающим, умеренным цитопротективным действием, связанным с повышением содержания ПГ в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи.

Показания: в качестве симптоматической терапии язвенной болезни желудка и ДПК (фаза обострения), острого или хронического (фаза обострения) гастрита на фоне нормальной или повышенной секреции, рефлюкс-эзофагита, дуоденита, энтерита.

Побочные эффекты.

- **Содержащих магний:** диарея (усиливают двигательную функцию кишечника), гипермагниемия, что может стать причиной гипотонии, снижения мышечного тонуса, брадикардии и нарушения дыхательной функции.
- **Содержащих алюминий:** обстипация (связана с угнетением моторики кишечника), гипофосфатемия, остеопороз, остеомаляция, гиперкальциемия, нарушение функции нервной системы (энцефалопатия), нефропатии, миопатии [значительное превышение терапевтических доз алюминийсодержащих антацидов может привести к накоплению в организме алюминия (риск возникновения тяжелых побочных эффектов возникает при концентрации алюминия в крови более 100 мкг/мл), сопровождающееся поражением костной ткани, головного мозга (деменция альцгеймеровского типа) и развитием нефропатии], алюминий нарушает непосредственно минерализацию костной ткани, оказывает токсическое действие на остеобласты, влияет на функцию паращитовидных желез и угнетает синтез активного метаболита витамина D_3. Алюминия фосфат обладает меньшей токсичностью, чем гидроксид алюминия, что связано с его большей устойчивостью к растворению и образованию нейтральных комплексов в присутствии кислот, содержащихся в пище.

- **Содержащих кальций**: системный алкалоз, феномен рикошета: гиперкальциемия; задержка экскреции фосфора (приводит к увеличению содержания нерастворимого фосфата кальция и к возникновению нефрокальциноза).

Особенности отдельных препаратов

Натрия гидрокарбонат ($NaHCO_3$), кальция карбонат (Витакальцин♠) ($CaCO_3$)

Рис. 11.19

- Быстро нейтрализуют соляную кислоту с образованием углекислоты.
- Длительность эффекта — от 5 мин до 1 ч при приеме натощак и до 3 ч после приема пищи.

Натрия гидрокарбонат отрицательно влияет на водно-солевой обмен, поэтому при лечении могут появляться отеки, повышаться АД, нарастать признаки сердечной недостаточности, что ограничивает его применение у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и в пожилом возрасте.

Магния оксид (Магния окись♠) (MgO)

Mg=O

Рис. 11.20

- При приеме натощак эффект длится около 30 мин, а после приема пищи — до 3–4 ч.
- При взаимодействии с HCl образуются магния хлорид и вода. Реакция нейтрализации протекает медленнее. По силе нейтрализации в 4 раза превосходит натрия гидрокарбонат. Углекислота не выделяется, и вторичная секреция отсутствует. Действует в кишечнике как слабительное.

Алюминия гидроксид [$Al(OH)_3$]

Нейтрализует соляную кислоту с образованием хлорида алюминия, реакция прекращается при pH 4,0 даже при избытке препарата.

Рис. 11.21

Магния гидроксид [$Mg(OH)_2$]

Нейтрализует соляную кислоту в желудке и снижает активность пепсина, действие не сопровождается вторичной гиперсекрецией соляной кислоты и изменениями кислотно-щелочного равновесия.

Рис. 11.22

Комбинированные антациды

Алмагель*, Маалокс* (алгелдрат, магния гидроксид)

Комбинированное ЛС, содержащее алюминия гидроксид и магния гидроксид (рис. 11.23).



Рис. 11.23. Состав препарата Маалокса и его эффекты

Ренни* (кальция карбонат, магния карбонат)

Комбинированное ЛС, содержащее кальция карбонат и магния карбонат. Обеспечивают быструю и продолжительную нейтрализацию избыточной соляной кислоты желудочного сока, тем самым оказывая защитное действие на слизистую оболочку желудка. Достижение положительного эффекта в течение 3–5 мин.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Рвотные и противорвотные средства

Рвота — это физиологическая защитная реакция, с помощью которой происходит освобождение организма от токсических веществ, попавших в желудок. Рвоту регулирует рвотный центр в латеральной ретикулярной формации ствола мозга рядом с хеморецепторной триггерной зоной в самом заднем поле (*area postrema*), на дне IV желудочка, а также ядро одиночного пути блуждающего нерва. Связи со рвотным центром образуют кора больших полушарий и вестибулярный аппарат, что имеет значение в патогенезе соответственно рефлекторной рвоты и рвоты при укачивании. В реализации рвотного рефлекса, независимо от его генеза, принимают участие нейромедиаторы дофамин, гистамин, АХ, эндогенные опиаты, серотонин, ГАМК, субстанция Р (рис. 11.24).

Рвотные средства

Группа лекарственных препаратов, вызывающих рвоту при действии на рвотный центр либо рефлекторно.

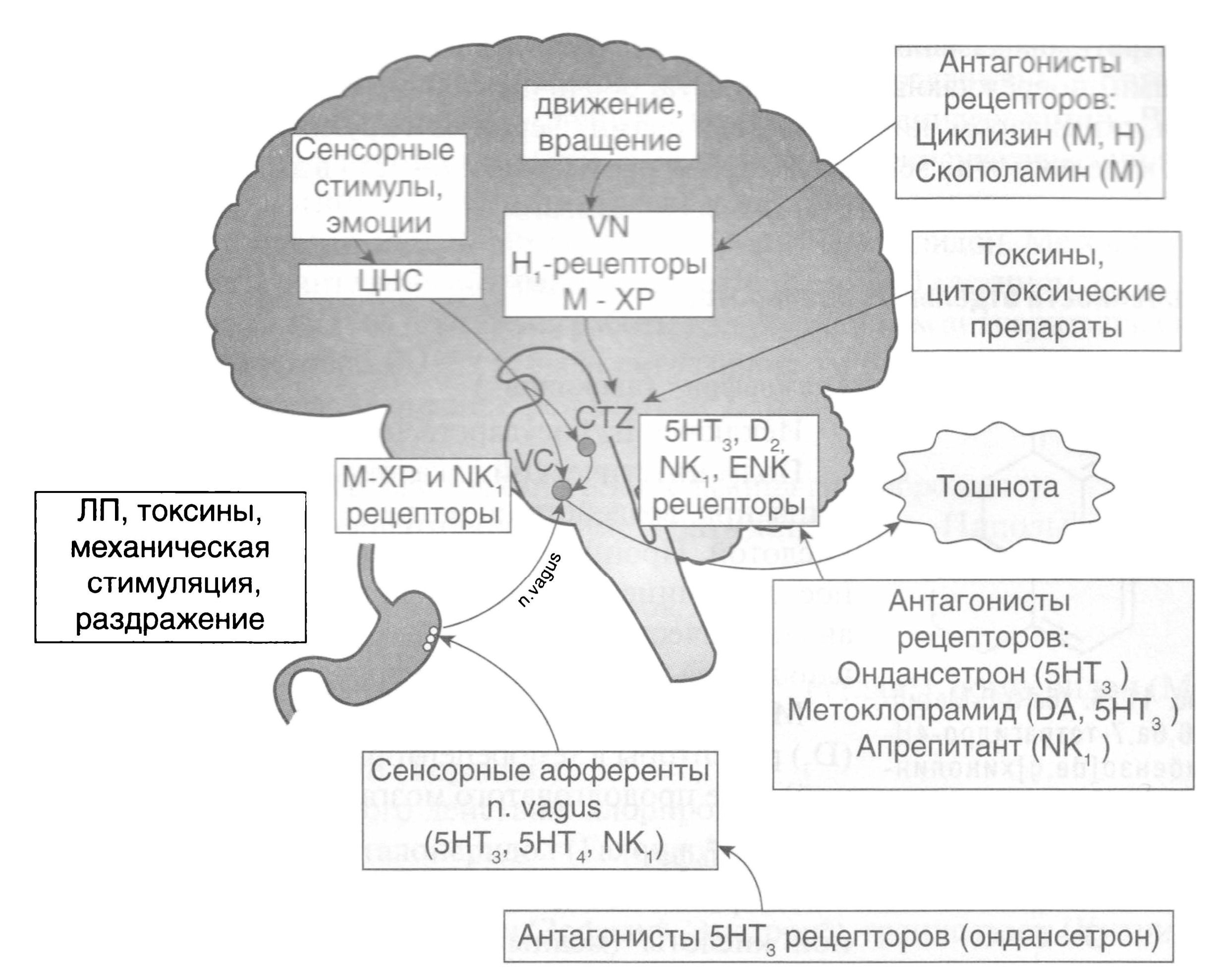


Рис. 11.24. Нейрональные пути и рецепторы, участвующие в контроле тошноты и рвоты (Waller D., 2018). Триггерная зона рвотного центра содержит $5HT_3$-рецепторы серотонина, D_2-рецепторы и опиатные рецепторы; ядро одиночного пути — опиатные и H_1-рецепторы, М-ХР, а также $5HT_3$-рецепторы. NK_1-рецепторы (рецепторы нейрокинина-1), эндогенным лигандом которых является субстанция Р, расположены в абдоминальной части *n. vagus, nucleus tractus solitarius* (ядро одиночного пути) и *area postrema*

Фармакологические эффекты встречающегося в природе аналога апоморфина℘ в голубом лотосе (*N. caerulea*) были известны древним египтянам и майя. Современная медицинская история апоморфина℘ начинается с его синтеза финским химиком А.Е. Арппе в 1845 г. из морфина и серной кислоты. В 1965 г. А.Н. Эрнст (Нидерланды) обнаружил, что апоморфин℘ является мощным стимулятором дофаминовых рецепторов. В 1817 г. из корня ипекакуаны (рвотный корень) был выделен алкалоид эметин. Н.Н. Токарев в лаборатории И.П. Павлова в 1895 г. первый исследовал рвотное действие алкалоида эметина и установил рефлекторный характер его действия.

Классификация.

1. Центрального действия: апоморфина гидрохлорид (исключен из Государственного реестра ЛС).
2. Периферического действия: меди сульфат, цинка сульфат.
3. Рефлекторного действия: препараты термопсиса, ипекакуаны.

Показания: острое отравление токсическими веществами или недоброкачественными продуктами питания (для быстрого удаления из желудка, когда невозможно произвести промывание желудка).

Противопоказания: бессознательное состояние пациента; отравление веществами, повреждающими слизистую оболочку (например, бензином, керосином, скипидаром, кислотами, щелочами, фенолом и другими веществами, так как капельки этих веществ во время рвоты могут попасть в дыхательные пути), беременность, период грудного вскармливания.

Особенности отдельных препаратов

Рис. 11.25. (6aR)-6-Метил-5,6,6a,7-тетрагидро-4H-дибензо[de,g]хинолин-10,11-диол

Апоморфин℘ (апокинон℘)

Исключен из Государственного реестра ЛС.

Полусинтетический алкалоид, получаемый из морфина при воздействии на него хлористоводородной кислотой. Проникает через ГЭБ, оказывает центральное дофаминергическое действие. Обладает слабой анальгетической активностью, оказывает угнетающее влияние на дыхательный центр.

Механизм действия. Стимулирует дофаминовые (D_2) рецепторы в хеморецепторной пусковой (триггерной) зоне продолговатого мозга.

Рис. 11.26

Меди сульфат

Неорганическое соединение, медная соль серной кислоты (медный купорос). Назначают внутрь по 15–50 мл 1% раствора.

Механизм действия. При приеме внутрь раздражает слизистую оболочку желудка и рефлекторно вызывает рвоту.

Побочные эффекты: боль в эпигастрии, аллергические реакции.

Рис. 11.27

Цинка сульфат

Сернокислый цинк, цинковая соль серной кислоты. Назначают внутрь — 100–300 мг однократно.

Механизм действия. Раздражает слизистую оболочку желудка и рефлекторно вызывает рвоту.

Побочные эффекты: диспепсия, боль в эпигастрии, аллергические реакции.

Противорвотные средства

Противорвотные средства (антиэметики, от лат. *emesis* — «рвота») — ЛС, подавляющие или снижающие рвотный рефлекс путем воздействия на рецепторы триггерной зоны рвотного центра или периферические рецепторы ЖКТ.

В середине XX в. была установлена ведущая роль дофаминовых, гистаминовых и серотониновых рецепторов в физиологии рвотного рефлекса. В конце 1930-х гг. синтезированы антигистаминные препараты, которые показали

высокую эффективность при кинетозах (укачивание, болезни передвижения). К 1950-м гг. в качестве противорвотных средств были предложены антагонисты гистаминовых рецепторов — трипеленнамин и дифенилгидрамин. В начале 1950-х гг. появился первый высокоэффективный антипсихотический препарат — хлорпромазин (Аминазин♠) и выявлены его противорвотные свойства. В 1974 г. синтезирован антагонист D_2-рецепторов — домперидон. Метоклопрамид был впервые синтезирован французскими учеными Л. Джастином-Безансоном и Ч. Лавиллом в 1964 г. во время работы над улучшением антиаритмических свойств прокаинамида. В 1989 г. были синтезированы блокаторы серотониновых $5HT_3$-рецепторов — ондансетрон (Латран♠), трописетрон, гранисетрон.

Классификация.

1. Блокаторы М-ХР: скополамин (скополамина гидробромид℘).
2. Блокаторы H_1-рецепторов: прометазин (дипразин℘, Пипольфен♠), дифенгидрамин (Димедрол♠).
3. Блокаторы дофаминовых рецепторов.
   А. Избирательного действия.
   - Прокинетики: метоклопрамид (Церукал♠, Реглан♠), домперидон (Мотилиум♠, Мотилак♠).
   - Тиэтилперазин (Торекан♠).

   Б. Неизбирательного действия: хлорпромазин (Аминазин♠), перфеназин (Этаперазин♠), галоперидол (Галопер♠, галофен℘).
4. Селективные антагонисты $5HT_3$-рецепторов.
   - Поколение I: ондансетрон (Зофран♠, Эметрон♠), гранисетрон (Китрил♠), трописетрон (Тропиндол♠).
   - Поколение II: палоносетрон (Онницит♠).
5. Блокаторы тахикининовых (нейрокининовых) рецепторов: апрепитант (Эменд♠).

Особенности препаратов по группам

Блокаторы М-холинорецепторов

Скополамин (скополамина гидробромид℘)

- Сложный эфир скопина и троповой кислоты, алкалоид, содержащийся наряду с атропином в растениях семейства пасленовых (красавке, белене, дурмане, скополии и др.).
- По химическому составу и фармакологическому действию близок к атропину. Проникает через ГЭБ. Обладает противорвотным, спазмолитическим, седативным действиями.

Рис. 11.28. (1*R*,2*R*,4*S*,7*S*,9*S*)-9-Метил-3-окса-9-аза-трицикло [3.3.1.0^{2,4}]нон-7-ил-(–)-(*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропионат

Показания: профилактика рвоты при морской и воздушной болезни, предупреждение послеоперационной рвоты, предотвращение и купирование приступов болезни Меньера.

Противопоказания и побочные эффекты: см. «Атропин».

Блокаторы H_1-рецепторов

Прометазин (дипразин♠, Пипольфен♠)

Является производным фенотиазина, по строению и частично по фармакологическим свойствам близок к аминазину. Хорошо всасывается при приеме внутрь, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Биодоступность — 60–90%, длительность действия — 4–6 ч. Обладает противорвотным, седативным, снотворным, потенцирующим, противоаллергическим, М-холиноблокирующим, α-адреноблокирующим, местноанестезирующим эффектами. Назначается внутрь, внутримышечно, внутривенно.

Рис. 11.29. N,N,α-Триметил-10H-фенотиазин-10-этанамин (в виде гидрохлорида или камсилата)

Механизм противорвотного действия. Конкурентно блокирует H_1-рецепторы и M_1-ХР рвотного центра.

Показания: профилактика морской и воздушной болезни, болезнь Меньера.

Побочные эффекты, противопоказания: см. раздел «Антигистаминные средства».

Дифенгидрамин (Димедрол♠)

При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается, хорошо проходит через ГЭБ. Биодоступность — 50%, T½ — 4–10 ч, длительность действия — 4–6 ч.

Обладает противорвотным, седативным, снотворным, противоаллергическим, умеренным М-холиноблокирующим, спазмолитическим, местноанестезирующим эффектами. Назначается внутрь, внутримышечно, внутривенно, ректально.

Рис. 11.30. 2-(Дифенилметокси)-N,N-диметилэтанамин (и в виде гидрохлорида)

Показания: морская и воздушная болезнь, синдром Меньера, аллергические заболевания.

Побочные эффекты, противопоказания: см. раздел «Антигистаминные средства».

Блокаторы дофаминовых рецепторов

Метоклопрамид (Церукал♠, Реглан♠)

- По химической структуре близок к сульпириду. Антагонист D_2-рецепторов, $5HT_4$-рецепторов, в высоких дозах блокирует $5HT_3$-рецепторы и оказывает прямое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру. Обладает противорвотным (не сопровождается общей заторможенностью), противоикотным, прокинетическим эффектами (оказывает регулирующее влияние на функции ЖКТ — тонус и двигательная активность органов пищеварения усиливаются, а секреция желудка не меняется).

Рис. 11.31 4-Амино-5-хлор-N-(2-диэтиламино-этил)-2-метоксибензамида гидрохлорид

- Биодоступность — 60–80%, T½ — 3–5 ч, хорошо проникает через ГЭБ. После приема внутрь быстро всасывается. Выведение препарата проис-

ходит в основном почками в течение 24 ч в неизмененном виде и в виде конъюгатов. Назначается внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Механизм противорвотного действия. Угнетает хеморецепторы триггерной зоны ствола головного мозга, ослабляет чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от привратника желудка и ДПК к рвотному центру. Через гипоталамус и парасимпатическую нервную систему оказывает регулирующее и координирующее влияние на тонус и двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в том числе тонус нижнего сфинктера пищевода).

Показания: рвота, связанная с наркозом, лучевой терапией, побочным действием ЛС (препаратов наперстянки, цитостатиков, антибиотиков и др.), рвота беременных, функциональные расстройства пищеварения (атония и гипотония желудка, ахалазия пищевода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дискинезия органов брюшной полости, послеоперационный парез кишечника), для усиления перистальтики при рентгеноконтрастных исследованиях ЖКТ.

Побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, сонливость, шум в ушах, сухость во рту, отеки, депрессия, гиперпролактинемия, нарушения менструального цикла, запор, аллергические реакции.

Противопоказания: глаукома, феохромоцитома, эпилепсия, паркинсонизм, период грудного вскармливания, кровотечения из ЖКТ, механическая кишечная непроходимость.

Тиэтилперазин (Торекан♣)

Рис. 11.32. 2-Этилтио-10-[3-(1-метилпиперазинил-4)-пропил]-фенотиазина дималеат

- Относится к производным фенотиазина. В отличие от типичных фенотиазиновых нейролептиков, отсутствуют антипсихотический и седативный эффекты. Обладает противорвотным, холиноблокирующим, адреноблокирующим, потенцирующим (усиливает эффекты транквилизаторов, анальгетиков, β-АБ, антигипертензивных средств, алкоголя) действиями.
- При приеме внутрь хорошо всасывается, проникает через ГЭБ. T½ — 12 ч. Подвергается биотрансформации в печени. Выводится почками. Назначается внутрь, внутривенно, внутримышечно, ректально.

Механизм противорвотного действия. Блокирует дофаминовые рецепторы (преимущественно D_2), угнетает рвотный центр и хеморецепторную пусковую (триггерную) зону рвотного центра на дне IV желудочка.

Показания: тошнота и рвота, после операций, черепно-мозговых травм, химио- и лучевой терапии, при заболеваниях ЖКТ, печени и желчных протоков; морская и воздушная болезнь; головокружение центрального и вестибулярного генеза (сотрясение мозга, атеросклероз, вестибулярные и лабиринтные нарушения, болезнь Меньера).

Побочные эффекты: сухость во рту, головокружение, ксеростомия, периферические отеки, нарушения функций печени и почек, агранулоцитоз, аллергические реакции, тахикардия.

Противопоказания: нарушение функций печени и почек, закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы, болезнь Паркинсона, беременность, период грудного вскармливания.

Домперидон (Мотилиум♠, Мотилак♠)

Рис. 11.33. 6-Хлор-3-[1-[3-(2-оксо-3H-бензимидазол-1-ил)пропил]пиперидин-4-ил]-1H-бензимидазол-2-он

- По структуре близок к некоторым нейролептикам группы бутирофенона. По действию сходен с метоклопрамидом. Является антагонистом D_2-рецепторов. Плохо проникает через ГЭБ и реже вызывает экстрапирамидные расстройства. Обладает противорвотным, противоикотным, прокинетическим действиями.
- Быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность — около 15%. T½ — 7–9 ч. Назначается внутрь.

Показания: рвота и тошнота различного генеза, функциональные расстройства желудочно-дуоденальной области.

Побочные эффекты: повышение уровня пролактина в сыворотке, головная боль, головокружение, сухость во рту, запор.

Противопоказания: гиперпролактинемия, желудочно-кишечное кровотечение, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника, беременность, период грудного вскармливания.

Перфеназин (Этаперазин♠)

- Антипсихотическое средство, пиперазиновое производное фенотиазина, блокирует дофаминовые, гистаминовые, серотониновые, α-АР и М-ХР.
- Биодоступность составляет 40%. T½ — 9–12 ч, не зависит от дозы. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Экскретируется преимущественно почками. Назначается внутрь.

Рис. 11.34. 4-[3-(2-Хлор-10H-фенотиазин-10-ил)пропил]-1-пиперазинэтанол

Показания: тошнота и рвота различной этиологии, икота.

Побочные эффекты, противопоказания: см. раздел «Антипсихотические средства».

Селективные антагонисты 5НТ$_3$-рецепторов

Ондансетрон (Зофран♣, Эметрон♣)

- Избирательный антагонист 5НТ$_3$-рецепторов.
- Хорошо всасывается их ЖКТ, биодоступность — 60%. Т½ — 3,0–5,5 ч. Назначается внутрь, внутривенно, внутримышечно, ректально.

Рис. 11.35. (RS)-9-Метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-2,3-дигидро-1Н-карбазол-4(9Н)-он (в виде моногидрохлорида дигидрата)

Показания: профилактика тошноты и рвоты при противоопухолевой химио- или лучевой терапии, в послеоперационном периоде.

Побочные эффекты: судороги, транзиторные расстройства зрения, чувство жара.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Блокаторы тахикининовых (нейрокининовых) рецепторов

Апрепитант (Эменд♣)

Рис. 11.36. 5-([(2R,3S)-2-((R)-1-[3,5-бис(Трифторметил)фенил]этокси)-3-(4-фторфенил)морфолино]метил)-1Н-1,2 ,4-триазол-3(2Н)-он

Селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина-1 (субстанция Р) в головном мозге. Обладает длительным центральным действием. Биодоступность составляет 60–65%. Т½ — 9–13 ч. Назначают внутрь.

Показания: профилактика тошноты и рвоты, вызванных высоко или умеренно эметогенными противоопухолевыми средствами (в комбинации с другими противорвотными препаратами).

Побочные эффекты: икота, слабость или повышенная утомляемость, запоры, головная боль, анорексия.

Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Слабительные средства

Слабительные средства — лекарственные препараты, способствующие дефекации.

Запором называют задержку опорожнения кишечника более двух суток с затруднением дефекации. Помимо аномалий развития толстой кишки, других ее органических заболеваний, например опухолей, геморроя, требующих хирургической коррекции, встречаются и функциональные нарушения, которые приводят к копростазу, обычно в прямой и сигмовидной кишке. Лечение запора требует применения ряда диетических мер до назначения ЛС. Большинство слабительных применяется на ночь, чтобы период усиления перистальтики пришелся на утреннее время. При систематическом применении к ним может развиться привыкание. В этом случае следует чередовать различные препараты. При длительном назначении возможны нарушение водно-солевого обмена, атония толстой кишки. Кроме этих проявлений, характерных для группы слабительных средств в целом, отдельные препараты могут вызывать и другие побочные эффекты.

Классификация по механизму и локализации действия.

I. Препараты, повышающие объем содержимого кишечника (понижающие абсорбцию воды).
   А. Действующие на весь кишечник: магния сульфат и натрия сульфат, макрогол (Форлакс♠).
   Б. Действующие преимущественно на толстую кишку: лактулоза (Дюфалак♠), сорбитол.

II. Препараты, стимулирующие чувствительные рецепторы кишечника.
   А. Действующие на весь кишечник: клещевины обыкновенной семян масло (Масло касторовое♠).
   Б. Действующие преимущественно на толстую кишку: препараты крушины, ревеня, сенны; оксифенизатин (изафенин℘), бисакодил♠, натрия пикосульфат (Гутталакс♠), глицерол (Глицерин♠).

III. Препараты, размягчающие каловые массы, содержащие минеральные и растительные масла («мягчительные» средства): вазелиновое (жидкий парафин), миндальное, фенхелевое и другие масла.

Особенности отдельных препаратов

Магния сульфат

Солевое слабительное. Оказывает действие только при приеме внутрь. Эффект развивается через 4–6 ч. Плохо всасывается (не более 20%) в тощей и подвздошной кишке, подвергается реабсорбции из желчи, панкреатического и кишечного сока. При синдроме мальабсорбции и употреблении пищи, богатой жирами, абсорбция ионов Mg^{2+} снижается. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко. Действует на всем протяжении кишечника.

Механизм слабительного действия. В ЖКТ диссоциирует с образованием ионов, которые плохо всасываются (Mg^{2+}, SO_4^{2-}). Происходит повышение осмотического давления в просвете кишечника, что препятствует абсорбции жидкой части химуса и пищеварительных соков. Объем содержимого кишечника увеличивается, что приводит к возбуждению механорецепторов. При этом перистальтика кишечника усиливается.

Показания: острый запор, отравления химическими веществами, подготовка к эндоскопическим, рентгеноконтрастным исследованиям органов ЖКТ, хирургическим операциям.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе спастического характера, жажда, нарушение электролитного баланса (повышенная утомляемость, астения, спутанное сознание, аритмия, судороги), гипермагниемия у больных с нарушенными функциями почек.

Противопоказания: хроническая почечная недостаточность тяжелой степени, аппендицит, ректальное кровотечение, кишечная непроходимость, дегидратация, гипермагниемия, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет), аллергические реакции.

Макрогол (Форлакс♠)

Синтетический препарат — высокомолекулярное соединение, линейный полимер. Действует на всем протяжении кишечника. Эффект проявляется через 24–48 ч. Не подвергается желудочно-кишечной абсорбции, не биотрансформируется. Назначают внутрь.

Механизм действия. Посредством водородных связей удерживает молекулы воды, благодаря этому после перорального приема препарата увеличивается объем кишечного содержимого, что приводит к возбуждению механорецепторов. При этом перистальтика кишечника усиливается.

Показания: хронические запоры, подготовка к диагностическим исследованиям (эндоскопическому, рентгенологическому) и хирургическим вмешательствам на толстой кишке.

Побочные эффекты: вздутие живота и/или боль, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Противопоказания: дегидратация; язва желудка; распространенная злокачественная опухоль или другое заболевание толстой кишки, сопровождающееся обширным поражением слизистой оболочки кишечника; кишечная непроходимость; прободение или риск прободения стенки кишечника; тяжелые воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) или токсический мегаколон; нарушение опорожнения желудка (в том числе гастропарез), аллергические реакции.

Лактулоза (Дюфалак♠)

Синтетический дисахарид. Абсорбция низкая, уступает по эффективности макроголу. Действует преимущественно на толстую кишку, эффект наступает через 24–48 ч после приема. Как пребиотическое вещество усиливает рост полезных бактерий, таких как бифидо- и лактобактерии, что в свою очередь способствует подавлению роста потенциально патогенных бактерий, таких как *Clostridium* и *E. coli*, и обеспечивает более благоприятный баланс кишечной микрофлоры.

Рис. 11.37. 4-O-бета-D-Галактопиранозил-D-фруктоза

Обладает способностью ингибировать рост и размножение сальмонелл и шигелл. Не уменьшает абсорбцию витаминов и не вызывает привыкания. Назначают внутрь.

Механизм действия. В толстой кишке подвергается бактериальной ферментации и гидролизу главным образом бифидобактериями и лактобактериями. Конечным продуктом метаболизма препарата служат короткоцепочечные жирные кислоты, повышающие осмотическое давление, а также оказывающие гипохолестеринемическое и антипролиферативное действие. Осмолярность короткоцепочечных жирных кислот ниже, чем у других осмотических слабительных, что в сочетании с локализацией действия (исключительно на уровне толстой кишки) обеспечивает развитие быстрого, но мягкого и предсказуемого эффекта, не приводящего к чрезмерной потере жидкости. Расщепление лактулозы в подвздошной кишке сопровождается образованием молочной, муравьиной и уксусной кислот, что вызывает снижение pH содержимого кишки, уменьшение роста аммонийпродуцирующих бактерий и поступления аммиака в кровь.

Показания: хронический запор, геморрой, послеоперационный период хирургических вмешательств на толстой кишке или в области анального отверстия; печеночная энцефалопатия — лечение и профилактика печеночной комы и прекомы.

Побочные эффекты: метеоризм (развивается на 3–4-й день приема препарата и в основном проходит самостоятельно или при снижении дозы), тошнота, боль в животе. При высоких дозах, применяемых для лечения печеночной энцефалопатии, — гипернатриемия.

Противопоказания: галактоземия, непереносимость галактозы и/или фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, кишечная непроходимость, ректальные кровотечения, коло-, илеостома, аппендицит.

Клещевины обыкновенной семян масло (Масло касторовое♣)

Получают из семян растения клещевины. Эффект наступает через 5–6 ч после приема внутрь, действует на всем протяжении кишечника. Назначают внутрь.

Механизм действия. В ДПК под влиянием липазы из масла касторового образуется рициноловая кислота, которая раздражает рецепторы кишечника, нарушает транспорт ионов и задерживает всасывание воды, что ведет к повышению моторики кишечника и ускоряет его опорожнение.

Показания: острый запор, подготовка кишечника перед диагностическими процедурами.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Противопоказания: острый живот, беременность, отравление жирорастворимыми веществами (фосфором, бензолом и др.), аллергические реакции.

Оксифенизатин (изафенин℘)

Производное ацетоксифенилметана, по структуре и действию близок к фенолфталеину, но менее токсичен. Является пролекарством. Действует преимущественно на толстую кишку. Эффект наступает через 8–12 ч. Назначают внутрь.

Рис. 11.38. 1,3-Дигидро-3,3-бис(4-гидроксифенил)-2Н-индол-2-он

Механизм действия. В кишечнике под влиянием щелочного содержимого образуется активный метаболит (диоксифенилизатин), он раздражает слизистую оболочку кишечника, усиливая его перистальтику.

Показания: хронические запоры (в том числе атонические).

Побочные эффекты: боли в области кишечника, тошнота.

Противопоказания: спастическая непроходимость, беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Бисакодил♠

Рис. 11.39. 4,4'-Диацетоксидифенилпиридил-(2)-метан

Производное ацетоксифенилметана, по химической структуре и действию близок к изафенину. Практически не всасывается из ЖКТ, действует преимущественно на толстую кишку. При приеме внутрь слабительное действие наступает через 6–10 ч, при ректальном введении — через 15–60 мин.

Механизм действия. Расщепляется в щелочном содержимом кишечника и раздражает рецепторы слизистой оболочки, повышает продукцию слизи в толстой кишке, ускоряет и усиливает его перистальтику.

Показания: хронические запоры различной этиологии; проктит, анальные трещины; очищение кишечника при предоперационной подготовке, подготовка толстой кишки к инструментальным и рентгенологическим исследованиям.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства, метеоризм, спастические боли в эпигастрии или по всей области живота, нарушение водно-элек-

тролитного баланса (мышечная слабость, судороги, снижение АД); местное раздражающее действие (для суппозиториев), аллергические реакции.

Противопоказания: ущемленная грыжа, кишечная непроходимость, спастический запор, острый геморрой, острый проктит, острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, перитонит, боль в животе неясного генеза, кровотечения из ЖКТ, маточные кровотечения, нарушения водно-электролитного баланса, карцинома толстой кишки (для суппозиториев), аллергические реакции.

Натрия пикосульфат (Гутталакс◆)

Рис. 11.40. Динатрия (пиридин-2-илметилен)ди-4,1-фенилен дисульфат

Производное триарилметана, действует на уровне толстой кишки, стимулирует естественный процесс эвакуации содержимого из нижних отделов ЖКТ, не абсорбируется. Время развития эффекта — 6–12 ч. Назначают внутрь.

Механизм действия. После бактериального расщепления в толстой кишке превращается в бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метан, который оказывает стимулирующее действие на его слизистую оболочку, увеличивая перистальтику, способствует накоплению воды и электролитов.

Показания: запор, обусловленный атонией и гипотонией толстой кишки; проктит, анальные трещины.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, спазмы и боли в области живота, аллергические реакции.

Противопоказания: механическая кишечная непроходимость, острые заболевания органов брюшной полости, включая аппендицит; острые воспалительные заболевания кишечника; тяжелая дегидратация; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; аллергические реакции.

Растительные слабительные

Изготавливают из листьев сенны, корней ревеня, коры крушины. Действие осуществляется за счет присутствующих в них антрагликозидов — производных антрацена, преимущественно на толстую кишку. Эффект наступает через 8–12 ч.

Механизм действия. Антрагликозиды представляют собой эфироподобные соединения, после отщепления сахара высвобождают эмодин и другие производные антрацена. Они и хризофановая кислота, воздействуя на интерорецепторы кишечника, стимулируют его перистальтику, преимущественно толстой кишки, что ускоряет ее опорожнение.

Показания: спастические и атонические запоры различной этиологии, проктит, анальные трещины.

Побочные эффекты: рвота, боли в животе, тенезмы, аллергические реакции.

Противопоказания: кишечная непроходимость, острые воспалительные заболевания ЖКТ, ущемленная грыжа, желудочно-кишечные кровотечения, острый геморрой, беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Ректальные лекарственные формы некоторых слабительных средств

Суппозитории с глицерином

Эффект развивается через 15–30 мин, относительно слабый стимулятор дефекации.

Механизм действия. Оказывает легкое раздражающее действие на слизистую оболочку прямой кишки и рефлекторно стимулирует сократительную активность кишечника, способствует размягчению каловых масс и прохождению их по толстой кишке.

Показания: хронические запоры различного генеза.

Побочные эффекты: раздражение и неприятные ощущения в прямой кишке, катаральный проктит.

Противопоказания: почечная недостаточность, аппендицит, кровотечения, трещины заднего прохода, воспалительные заболевания и опухоли прямой кишки, аллергические реакции.

Слабительные, размягчающие каловые массы, содержащие минеральные и растительные масла («мягчительные» средства) — лубриканты

Минеральные и растительные масла: вазелиновое (жидкий парафин), миндальное, фенхелевое и др. Эффект возникает через 4–6 ч после приема. Назначают внутрь.

Механизм действия. Большинство из них обладают как гидрофобными, так и гидрофильными свойствами, благодаря чему задерживают воду в каловых массах и увеличивают их объем, что приводит к усилению перистальтики. Помимо размягчения фекалий, смазывают стенки кишечника, обеспечивая скольжение и облегчение прохождения химуса.

Показания: хронические запоры различного генеза.

Побочные эффекты: тошнота, боль в животе.

Противопоказания: острые воспалительные процессы в брюшной полости, механическая кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, беременность, отравления жирорастворимыми веществами (фосфором, бензолом).

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

Группа лекарственных препаратов, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в гепатоцитах, что способствует повышению устойчивости органа к влиянию патогенных факторов, нормализации функциональной активности и стимуляции репаративно-регенераторных процессов

в печени. Применяются при заболеваниях печени (остром и хроническом гепатите, дистрофии и циррозе, токсических поражениях, в том числе связанных с алкоголизмом), патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени, а также как способ медикаментозного сопровождения при использовании ЛС, поражающих печень.

Классификация по механизму действия и применению.

I. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени [Эссенциале форте Н♠ (фосфолипиды)].

II. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома холестаза.

1. Препараты урсодезоксихолевой кислоты: Урсосан♠, Урсофальк♠ и др. (урсодезоксихолевая кислота).
2. Препараты, содержащие S-аденозилметионин: Гептрал♠ (адеметионин), Ремаксол♠ (инозин, меглюмин, метионин, никотинамид, янтарная кислота).

III. Препараты преимущественно с детоксикационным действием.

1. С прямым детоксикационным действием: Гепа-Мерц♠ (орнитин), Глутаргин♠, Глутаргин алкоклин♠ (аргинина глутамат), препараты растительного и животного происхождения.
2. С непрямым детоксикационным действием (уменьшают образование эндогенных токсинов): лактитол.
3. Активирующие образование метаболитов (оказывают преимущественно детоксицирующее действие): Гептрал♠ (адеметионин), сбалансированный полиионный раствор: Ремаксол♠ (инозин, меглюмин, метионин, никотинамид, янтарная кислота).
4. Ускоряющие метаболизм токсикантов: метадоксин.

IV. Препараты, препятствующие развитию фиброза и рекомендованные к применению на стадии цирроза печени.

1. Препараты урсодезоксихолевой кислоты: Урсосан♠ (урсодезоксихолевая кислота).
2. Препараты группы полипренолов: Ропрен♠.
3. Препараты, содержащие флавоноиды расторопши: расторопши пятнистой плодов экстракт (Карсил♠).
4. Сбалансированный полиионный раствор: Ремаксол♠ (инозин, меглюмин, метионин, никотинамид, янтарная кислота).

Классификация по происхождению.

I. Растительные препараты: расторопша пятнистая, содержащая силимарин [расторопши пятнистой плодов экстракт (Карсил♠, Легалон 70♠, Легалон 140♠), Гепабене♠ (дымянки лекарственной травы экстракт, расторопши пятнистой плодов экстракт) и др.], артишока листьев экстракт (Хофитол♠), масло семян тыквы, Лив.52♠.

II. Препараты животного происхождения: препараты, полученные из экстракта печени крупного рогатого скота (сирепар℘, гепадиф℘).

III. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: фосфолипиды (Эссенциале форте Н♠, Эссливер♠, Фосфоглив♠ (глицирризиновая кислота, фосфолипиды)).
IV. Аминокислоты и их производные: адеметионин (Гептрал♠), орнитин (Гепа-Мерц♠).
V. Витамины-антиоксиданты и витаминоподобные препараты: витамины группы В и Е.
VI. Препараты разных групп: ацетилцистеин♠, урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк♠), тиоктовая кислота (Берлитион 300♠, Берлитион 600♠, Тиоктацид 600 Т♠, Тиоктацид БВ♠). Ремаксол♠ (инозин, меглюмин, метионин, никотинамид, янтарная кислота).

Препараты растительного происхождения

Содержат в своем составе стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой, основным компонентом которого является силимарин.

Силимарин является природной композицией биологически активных веществ из флаволигнанов (силибин А, силибин В, изосилибин А, изосилибин В, силикристин, изосиликристин, силидианин), таксифолина и дополнительных полифенолов и жирных кислот (рис. 11.41).

Силибинин

Силикристин

Изосилибинин

Силидианин

Рис. 11.41. Основные компоненты силимарина

Механизм действия. В печени стимулирует синтез белков и фосфолипидов, проявляет мембраностабилизирующее действие, защищает клетки печени от проникновения в них токсинов. Благодаря фенольной структуре компоненты силимарина способны связывать свободные радикалы и проявлять антиоксидантные свойства. Стимулирует систему антиоксидантной защиты, способствуя повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, ускоряет регенерацию поврежденных гепатоцитов. Антифибротическое действие обусловлено повышением клиренса свободных радикалов и непосредственным подавлением синтеза коллагена.

Расторопши пятнистой плодов экстракт (Силимар♠, Карсил♠, Легалон♠)

Содержит силимарин. Не кумулирует в организме, биодоступность — 85%, T½ — 6–8 ч. Назначают внутрь.

Фармакологические эффекты:

- дезинтоксикационный (антитоксическое действие силимарина проявляется при различных отравлениях: токсинами бледной поганки — фаллоидином и α-аманитином, лантаноидами, четыреххлористым углеродом, галактозамином, тиоацетамидом и гепатотоксичным вирусом FV3);
- цитопротективный (тормозит проникновение в клетку гепатотоксичных веществ);
- антиоксидантный (связывает свободные радикалы, прерывается или предупреждается патофизиологический процесс перекисного окисления липидов, отвечающий за разрушение клеточных мембран);
- регенеративный и мембраностабилизирующий (стимулирует регенерацию системы глютатиона, одной из важнейших защитных систем печени; в поврежденных гепатоцитах стимулирует синтез белков и фосфолипидов, мембраны клеток стабилизируются; собственные белки и фосфолипиды восстанавливают поврежденные структуры гепатоцита; улучшается восстановительная способность и ускоряется регенерация клеток печени);
- гипохолестеринемический (снижает в плазме крови уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности);
- антифиброзный (ингибирует коллагеназу и эластазу в печени, способствуя снижению степени фиброза);
- противовоспалительный (блокирует 5-липоксигеназный путь и оказывает подавляющее действие на образование лейкотриена).

Показания: комплексная терапия хронических воспалительных заболеваний печени, цирроза печени и токсических поражений печени.

Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства, аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции.

Препараты животного происхождения

Представляют собой гидролизаты экстракта печени крупного рогатого скота, содержащие цианокобаламин, аминокислоты, низкомолекулярные метаболиты (оротат карнитина, аденина гидрохлорид и др.).

Фармакологические эффекты: антиоксидантный, детоксикационный, регенеративный.

Показания: хронические гепатиты и цирроз печени, токсические и лекарственные поражения печени.

Побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции.

Противопоказания: активные формы гепатита (увеличивают проявления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов).

Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

Фосфолипиды (Эссенциале форте Н*, Эсливер*)

Комплексный препарат, в состав которого входят эссенциальные фосфолипиды — диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты и ненасыщенные жирные кислоты (линолевая — около 70%, линоленовая и др.). Сырьем для получения фосфолипидной фракции препарата служат соевые бобы. Биодоступность — более 90%. $T_{1/2}$ холинового компонента — 66 ч, линолевого компонента — 32 ч. Назначается внутрь, внутривенно.

Механизм действия связан с экзогенным восполнением дефицита фосфолипидов клеточной стенки, стабилизацией мембран гепатоцитов и уменьшением цитолиза, защитой митохондриальных и микросомальных ферментов от поражения, замедлением синтеза и повышением активности коллагеназы.

Фармакологические эффекты: регенеративный, мембраностабилизирующий, регулирует метаболизм липидов и белков.

Показания: жировая дегенерация печени (в том числе при сахарном диабете), острые и хронические гепатиты, цирроз печени, печеночная кома, токсические поражения печени, псориаз, лучевая болезнь.

Побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции к бобовым (арахис, соевые бобы), фосфатидилхолину или другим ингредиентам препарата.

Аминокислоты и их производные

Орнитин (Гепа-Мерц*)

Быстро диссоциирует на орнитин и аспартат и начинает действовать в течение 15–25 мин. L-орнитин — аминокислота, не входящая в состав белков, играет важную роль в биосинтезе мочевины (промежуточный продукт синтеза аргинина). Назначают внутрь, внтримышечно, внутривенно.

Рис. 11.42 L-Орнитин-L-аспартат (2,5-диаминопентановая кислота)

Механизм действия. Участвует в орнитиновом цикле мочевинообразования Кребса (активирует работу цикла, восстанавливая активность ферментов клеток печени: орнитин-карбамоилтрансферазы и карбамоил-фосфатсинтетазы). Способствует выработке инсулина и соматотропного гормона. Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания. Способствует уменьшению астенического, диспепсического и болевого синдромов, а также нормализации повышенной массы тела (при стеатозе и стеатогепатите).

Фармакологические эффекты: детоксикационный (снижает повышенный уровень аммиака в организме, в частности, при заболеваниях печени).

Показания: острые и хронические заболевания печени, сопровождающиеся гипераммониемией, печеночная энцефалопатия (латентная и выраженная), стеатозы и стеатогепатиты (различного генеза).

Побочные действия: тошнота, рвота.

Противопоказания: выраженная почечная недостаточность.

Адеметионин (Гептрал®)

Рис. 11.43 S-Аденози-L-метионин

Кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. Впервые был описан Дж. Кантони (США) в 1952 г. В клетке участвует в таких метаболических путях, как трансметилирование, транссульфирование и аминопропилирование. Препарат хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность при приеме внутрь составляет 5% (увеличивается при приеме натощак), при внутримышечном введении — 95%. Т½ — 1,5–2,0 ч. Проникает через ГЭБ. Назначается внутрь, внутривенно и внутримышечно.

Механизм действия. Восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге. Является предшественником физиологических тиоловых соединений — цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), КоА (Коэнзим А) в реакциях транссульфирования. После декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов — путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом (рис. 11.44). Антихолестатическое действие связано с повышением подвижности и поляризации мембран гепатоцитов вследствие стимуляции синтеза в них фосфатидилхолина. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует их пассажу в желчевыводящую систему. Повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Сульфатирование обеспечивает возможность элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме того, сульфатированные желчные кислоты защищают мембраны клеток печени от токсического действия несульфатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствуют в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазе). Антидепрессивное действие обусловлено влиянием адеметионина на метаболизм нейротрансмиттеров в ЦНС. Опосредованное адеметионином трансметилирование играет ключевую роль в синтезе/инакти-

вации в ЦНС нейротрансмиттеров (нейромедиаторов) — норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина, гистамина.

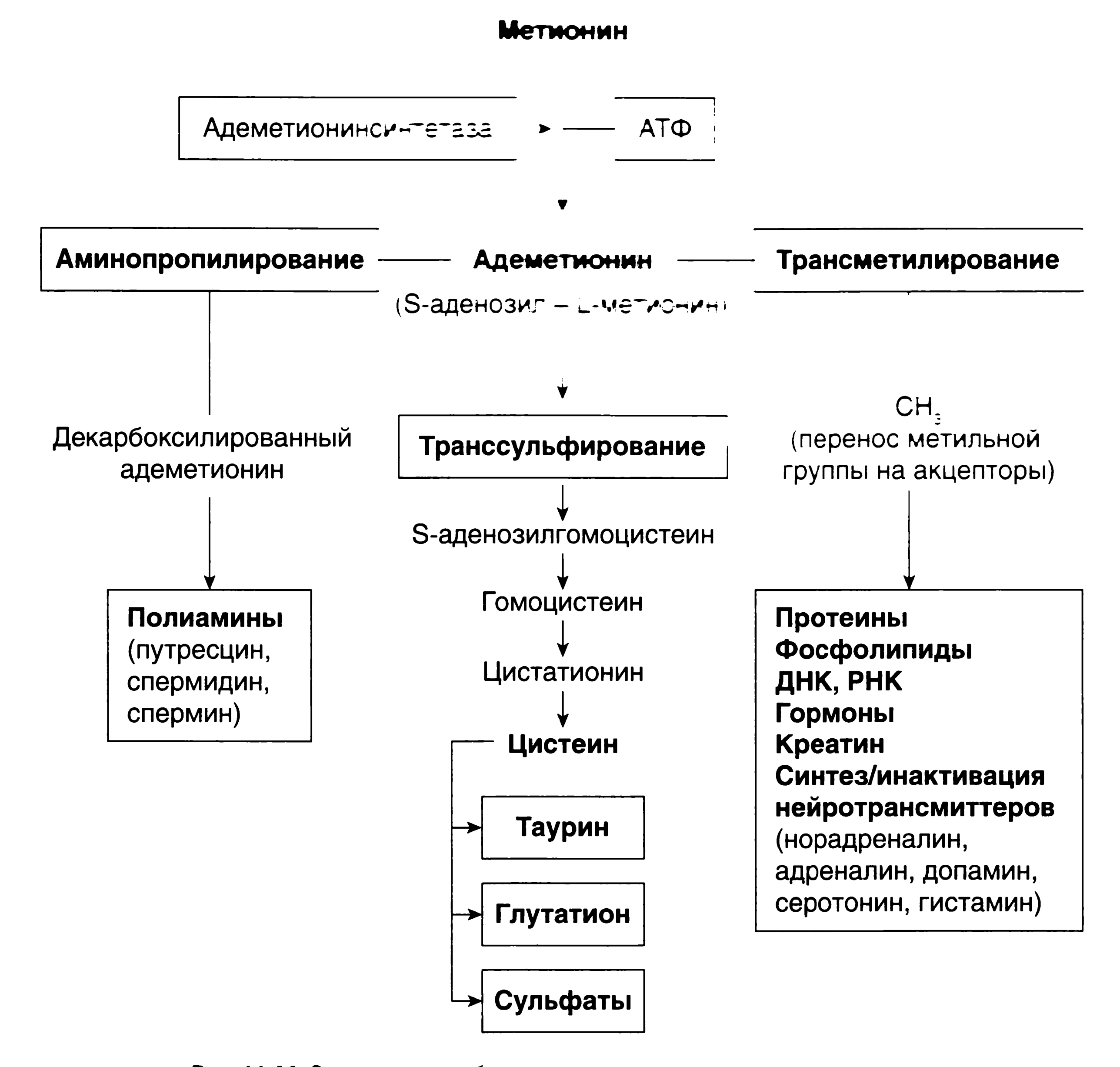


Рис. 11.44. Основные метаболические пути с участием адеметионина

Фармакологические эффекты: гепатопротекторный, детоксикационный, антиоксидантный, антихолестатический, антидепрессивный.

Показания: внутрипеченочный холестаз, поражения печени различного генеза (токсические, включая алкогольные, вирусные, лекарственные), цирротические и прецирротические состояния, энцефалопатия, в том числе ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.), депрессивный и абстинентный синдром.

Побочные эффекты: диспепсия, головная боль.

Противопоказания: генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатион-β-синтетазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); биполярные расстройства, возраст до 18 лет.

Препараты разных групп

Ремаксол♠

Содержит инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту. Назначается внутривенно.

Фармакологические эффекты: гепатопротекторный, антигипоксический, детоксицирующий, антиоксидантный.

Механизм действия. Обеспечивает переход анаэробных процессов в аэробные, улучшает энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивает синтез макроэргов, повышает устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, снижает цитолиз.

Янтарная кислота оказывает антигипоксическое (поддерживает активность сукцинатоксидазного звена окисления) и непрямое антиоксидантное (сохраняет пул восстановления глутатиона) действие. Помимо субстратного антигипоксического действия, сукцинат опосредует свои эффекты как лиганд через специфические рецепторы, сопряженные с G-белками (SUCNR1, GPR91), обнаруживающихся на цитоплазматической мембране клеток. Эти рецепторы локализуются во многих тканях: в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), печени, селезенке, сосудах, головном мозге (клетки глии). Активация этих рецепторов сукцинатом, присутствующим в плазме крови и межтканевой жидкости, регулирует адаптацию клеток к недостатку или нарушению утилизации кислорода. Модуляция активности SUCNR1 через изменение концентрации сукцината является одним из способов контроля секреции метаботропных гормонов или регуляции метаболической активности различных клеток, то есть, по сути, действие сукцината в определенной мере можно назвать гормоноподобным (в дополнение к своим свойствам энергодающего субстрата).

Никотинамид активирует никотинамидадениндинуклеотидзависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения.

Метионин под влиянием метионинаденозилтрансферазы превращается в S-аденозилметионин, активно включающийся в дальнейшем в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Экспериментальные данные показали, что под влиянием препарата происходит увеличение эндогенного S-аденозилметионина в гепатоцитах (механизм — см. «Адеметионин»).

Инозин увеличивает содержание общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза не только макроэргов [АТФ и ГТФ)], но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ) и нуклеиновых кислот. Подавляет активность ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции высокоактивных форм и соединений кислорода.

Показания: острые и хронические заболевания печени.

Побочные эффекты: гиперемия кожи, чувство жара, першение в горле, сухость во рту (при быстром введении), аллергические реакции, тошнота, головная боль, головокружение.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания.

12. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ

В 1897 г. учеными фирмы Bayer (Ф. Хоффман) была синтезирована ацетилсалициловая кислота. Клинические испытания с 1960-х по 1980-е гг. установили эффективность препарата как антиагреганта, в 1982 г. британский фармаколог Дж. Вейн получил Нобелевскую премию за объяснение механизмов действия аспирина. В 1972 г. был синтезирован пентоксифиллин, который с 1977 г. применяется в России.

Гепарин был открыт Дж. Маклином и У.Г. Хауэллом в 1916 г.; в клинической практике впервые он был применен в 1937 г. канадским хирургом Г. Мюрреем. На основе гепарина натрия в 1966 г. создан «Кальципарин».

1948 г. — создание варфарина, в 1954 г. — одобрен для клинического применения, в 2001 г. — зарегистрирован в РФ.

В 1933 г. американский врач-терапевт и микробиолог У.С. Тиллетт открыл стрептокиназу. В 1987 г. для медицинского применения одобрена альтеплаза℘.

Группы препаратов.

I. Средства, применяемые для лечения и профилактики тромбозов.
 1. Уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).
 2. Понижающие свертывание крови (антикоагулянты).
 3. Фибринолитические (тромболитические).

II. Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики).
 1. Повышающие свертывание крови (для местного, системного применения).
 2. Антифибринолитические.

III. Ангиопротекторы.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ

Антиагреганты

Классификация.

I. Средства, угнетающие активность тромбоксановой системы (снижающие синтез TXA_2).
 1. Ингибиторы ЦОГ: ацетилсалициловая кислота (Аспирин кардио♠, Тромбо АСС♠).
 2. Ингибиторы тромбоксансинтетазы: дазоксибен℘.
 3. Ингибиторы тромбоксансинтетазы и блокаторы тромбоксановых рецепторов: ридогрел℘ (не зарегистрирован в Государственном реестре ЛС).

II. Средства, повышающие активность простациклиновой системы.

1. Средства, стимулирующие простациклиновые рецепторы: эпопростенол♠ (флолан♠, велетри♠).

III. Средства, угнетающие связывание фибриногена с тромбоцитарными гликопротеиновыми рецепторами (GP) IIb/IIIa.

1. Антагонисты GP: абциксимаб (РеоПро♠), тирофибан (Агграстат♠).
2. Средства, блокирующие пуриновые рецепторы тромбоцитов и препятствующие стимулирующему действию на них аденозиндифосфата (GP при этом не активируются): тиклопидин (Тиклид♠), клопидогрел (Плавикс♠).

IV. Средства разного типа действия: дипиридамол (Курантил♠, Персантин♠).

Агрегация тромбоцитов регулируется системой «тромбоксан–простациклин» (рис. 12.1). Оба соединения образуются из циклических эндопероксидов, являющихся продуктами превращения в организме арахидоновой кислоты, и действуют соответственно на тромбоксановые и простациклиновые рецепторы. TXA_2 (тромбоксан A_2) синтезируется в тромбоцитах, повышает агрегацию тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию. Простациклин препятствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. Синтезируется он в клетках эндотелия сосудов; наибольшее количество содержится в интиме сосудов, циркулирует и в крови. Простациклин, стимулируя простациклиновые рецепторы и связанную с ними аденилатциклазу, повышает содержание цАМФ в тромбоцитах и стенке сосудов (содержание внутриклеточного Ca^{2+} снижается).

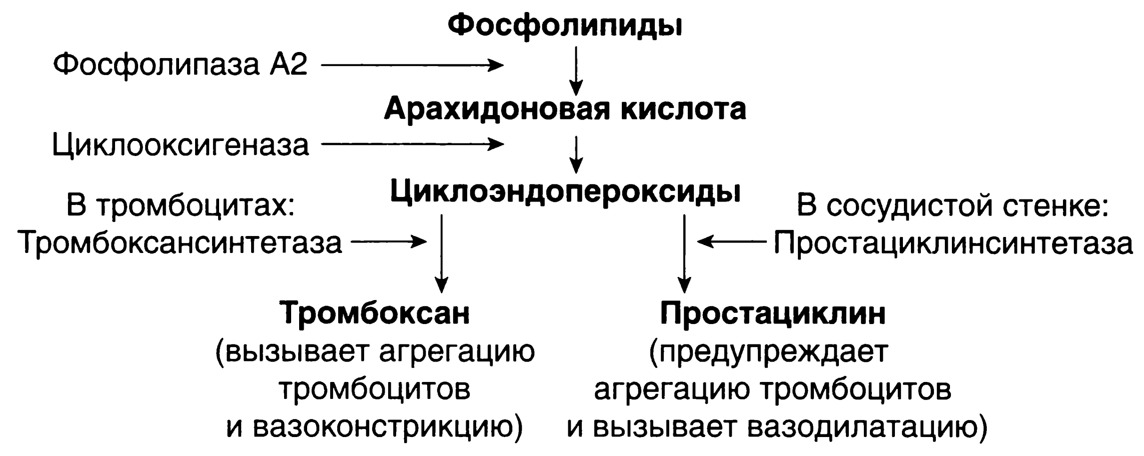


Рис. 12.1. Участие простациклин-тромбоксановой системы в агрегации тромбоцитов

Особенности отдельных препаратов

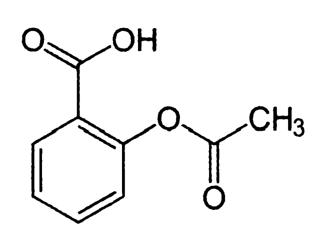


Рис. 12.2. 2-Ацетилоксибензойная кислота

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин кардио♠, Тромбо Асс♠)

- Биодоступность — 50–68%, подвергается пресистемной элиминации в стенке кишечника и печени (деацетилируется). Максимальная концентрация в крови — через 2 ч.
- Основной метаболит — салициловая кислота, метаболизм которой осуществляется в печени с образованием фенольного глюкуронида салициловой кислоты, салицилглюкуронида и гентисуровой кислоты. Выводится почками в неизмененной форме (60%) и в виде метаболитов. T½ — 2–3 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Механизм действия. В дозе 75–300 мг/сут ацетилсалициловая кислота ацетилирует и ингибирует ЦОГ-1 тромбоцитов, при этом последовательно нарушается синтез циклических эндопероксидов и TXA_2; ЦОГ тромбоцитов более чувствительна, чем аналогичный фермент сосудистой стенки. В результате преобладает антиагрегантный эффект, который сохраняется несколько дней, так как ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует ЦОГ тромбоцитов. После однократного приема исходное содержание TXA_2 восстанавливается через 7–10 сут, когда в кровь поступают новые тромбоциты из костного мозга. Ацетилсалициловая кислота не влияет на адгезию тромбоцитов, как ингибитор ЦОГ-2 уменьшает в сосудах мононуклеарную инфильтрацию и синтез медиаторов воспаления. Увеличивает фибринолитическую активность плазмы и снижает концентрацию витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X).

Фармакологические эффекты (дозозависимые): антиагрегантный, анальгезирующий, гипотермический, противовоспалительный.

Показания: нестабильная и стабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда, профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика повторного ишемического инсульта; профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах.

Побочные эффекты: кровотечения различной локализации, бронхоспазм, ульцерогенное действие, тромбоцитопения, анемия.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и ДПК, бронхиальная астма, геморрагический диатез, тяжелое нарушение функций почек и/или печени, декомпенсация сердечной деятельности, беременность, период грудного вскармливания.

Дазоксибен℘

- Производное имидазола, избирательно блокирует тромбоксансинтетазу: конкурирует с $ПГG_2$ и $ПГH_2$ за активный центр этого фермента, и в конечном итоге скорость образования TXA_2 резко падает. Малоэффективен в связи с накоплением на фоне его действия проагрегирующих веществ (эндоперекисей $ПГG_2$ и $ПГH_2$), образующихся в циклооксигеназном пути превращения арахидоновой кислоты, которые стимулируют тромбоксановые рецепторы.

Рис. 12.3. 4-[2-(1Н-Имидазол-1-ил) этокси]бензойная кислота

Ридогрел℘

Оказывает комбинированное действие: понижает активность тромбоксансинтетазы и одновременно выступает в роли антагониста рецепторов для TXA_2. Препарат не только тормозит образование тромбоксана, но и блокирует на уровне рецепторов проагрегантное действие TXA_2. Не превосходит по клинической эффективности ацетилсалициловую кислоту.

Рис. 12.4. 5-[(E)-[Пиридин-3-ил-[3-(трифторметил)фенил]метилиден] амино]оксипентановая кислота

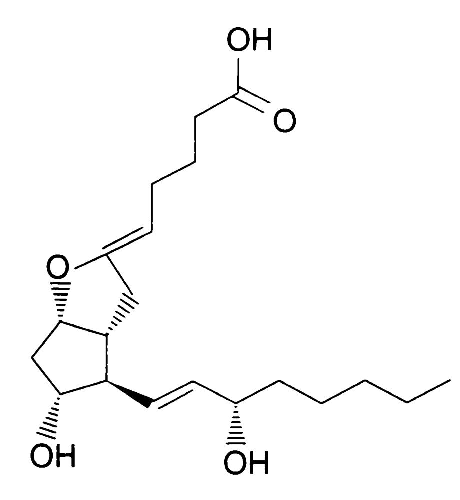


Рис. 12.5. (Z)-5-[(4R,5R)-5-Гидрокси-4-((S,E)-3-гидрокси-окт-1-енил)гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-илиден] пентановая кислота

Эпопростенол℘ (флолан℘, велетри℘)

- Препарат ПГI_2 (простациклин): стимулирует простациклиновые рецепторы тромбоцитов, повышает активность аденилатциклазы и снижает уровень ионов Ca^{2+} и агрегацию тромбоцитов. Вызывает вазодилатацию и снижение АД.
- Быстро гидролизуется в крови до метаболитов, действует кратковременно. Выводится почками (84%), с желчью (4%). T½ — 3–6 мин. Вводят внутривенно (инфузионно).

Показания: гемодиализ, первичная легочная гипертензия, экстракорпоральное кровообращение.

Побочные эффекты: гипотензия, тахикардия, миалгия, тошнота, рвота, диарея.

Противопоказания: тяжелая сердечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Абциксимаб (РеоПро♠)

- Неконкурентный блокатор GP (гликопротеиновых) IIb/IIIa-рецепторов. Фрагмент специальных моноклональных антител, состоящих из Fab-фрагментов мышиных антител против гликопротеина IIb/IIIa, соединенных с Fc-фрагментом иммуноглобулина человека.
- Обладает высоким и длительным сродством к GP IIb/IIIa-рецепторам тромбоцитов. При внутривенном введении устойчивая концентрация поддерживается только путем непрерывной инфузии, после ее прекращения снижается в течение 6 ч быстро, выраженный антиагрегантный эффект продолжается до 1 сут. После окончания внутривенной инфузии частичная блокада рецепторов сохраняется в течение 10 сут. Выводится почками. T½ в 1-й фазе — 10 мин, во 2-й —30 мин. Вводят внутривенно (12–24-часовая инфузия).

Механизм действия. Необратимо связывается с рецепторами GP IIb/IIIa тромбоцитов (вызывает изменение конформации связывающего аргинин-глицин-аспарагинатного участка рецептора), препятствуя фиксации на этих рецепторах фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных молекул, оказывая мощное антиагрегантное действие. Максимальный антиагрегантный эффект наблюдается при связывании не менее 80% GP IIb/IIIa-рецепторов (рис. 12.6).

Показания: предупреждение тромбозов после ангиопластических операций, острый инфаркт миокарда, постинфарктная и нестабильная стенокардия.

Побочные эффекты: кровотечение; гипотензия, брадикардия, АВ-блокада, тромбоцитопения, анемия, миалгия, тошнота, рвота, диарея.

Противопоказания: внутреннее кровотечение, геморрагические диатезы, нарушение мозгового кровообращения, тяжелая АГ, нарушение функций почек, печени, беременность, период грудного вскармливания.

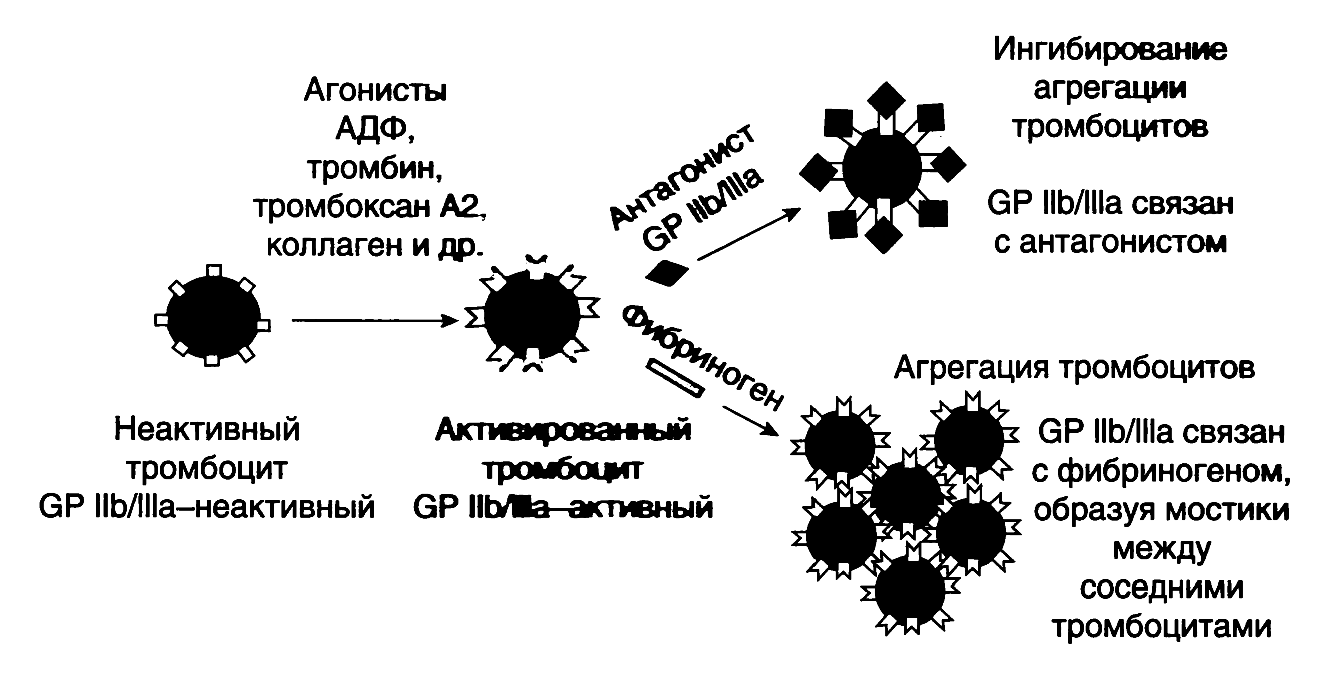


Рис. 12.6. Механизм ингибирования агрегации тромбоцитов антагонистами гликопротеиновых (IIb/IIIa) рецепторов тромбоцитов (Bussel et al., 2000)

Тирофибан (Аграстат*)

Рис. 12.7. N-(Бутилсульфонил)-4-[4-(пиперидил)бутокси]-L-фенилаланина гидрохлорида

- Синтетический непептидный антагонист GP IIb/IIIa-рецепторов. Действует менее продолжительно, чем абциксимаб: после прекращения инфузии агрегация тромбоцитов восстанавливается через 4–8 ч.
- Метаболизму практически не подвергается, выводится преимущественно в неизмененном виде почками (65%) и с желчью (25%). Т½ — 2 ч. Вводят внутривенно.

Тиклопидин (Тиклид*)

- Производное тиенопиридина, блокатор пуриновых (P2Y12) рецепторов тромбоцитов. Биодоступность — 80–90%. Антиагрегантный эффект — через 24–48 ч после приема внутрь, достигает максимума через 3–5 сут, сохраняется в течение 3 сут после прекращения лечения. Агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом, возвращается к исходным значениям только через 4–8 сут.

Рис. 12.8. 5-[(2-Хлорфенил)метил]-4,5,6,7-тетрагидротиено-[3,2-c]пиридин (в виде гидрохлорида)

- Метаболизируется в печени: под влиянием изофермента CYP3A4 цитохрома P450 образуются четыре метаболита, один из которых обладает фармакологической активностью. Выводится почками, с желчью.

Т½ — 12–13 ч. при курсовом лечении удлиняется до 4–5 сут. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Механизм действия. Антиагрегантный эффект связан с образованием активного метаболита, который необратимо и селективно блокирует P2Y12-рецепторы тромбоцитов. Это приводит к устранению стимулирующего действия аденозиндифосфата на тромбоциты и снижению в них концентрации цитоплазматического Ca^{2+}. Снижает вызываемую аденозиндифосфатом экспрессию GP IIb/IIIa-рецепторов и их связывание с фибриногеном.

Показания: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, преходящие нарушения мозгового кровообращения, профилактика тромботических осложнений после операций на сердце и сосудах, выраженный атеросклероз периферических артерий.

Побочные эффекты: кровотечение, повышение в крови уровня атерогенных липопротеинов, тромбоцитопения, нейтропения; диарея, тошнота, рвота.

Противопоказания: обострение язвенной болезни желудка и ДПК, геморрагический инсульт, нарушение функции печени, беременность, период грудного вскармливания.

Клопидогрел (Плавикс*)

Рис. 12.9. Метил-(+)-(S)-α-(орто-хлорфенил)-6,7-дигидротиено[3.2-c]пиридин-5(4H)-ацетат

- Производное тиенопиридина, блокатор P2Y12-рецепторов тромбоцитов. Биодоступность — 50%, максимальная концентрация в крови — через 1 ч. При ежедневном приеме препарата максимальный антиагрегантный эффект развивается через 3–7 дней. Обладает пролонгированным действием. После отмены препарата действие сохраняется в течение 7–10 дней, превосходит тиклопидин по активности.
- Биотрансформация осуществляется в печени двумя путями: первый — гидролиз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), второй путь, через систему цитохрома P450, — образуется промежуточный метаболит (2-оксо-клопидогрел) и активный — тиольное производное клопидогрела. Т½ — 8 ч. Выводится почками (50%), с желчью (46%). Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Механизм действия. Как и тиклопидин, избирательно и необратимо блокирует P2Y12-рецепторы тромбоцитов, с которыми взаимодействует аденозиндифосфат, и устраняет активацию рецепторов GP IIb/IIIa.

Показания: профилактика тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, окклюзией периферических артерий.

Побочные эффекты, противопоказания: см. «Тиклопидин».

Дипиридамол (Курантил*, Персантин*)

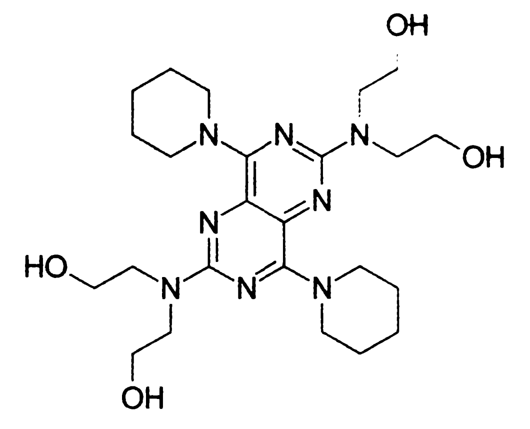


Рис. 12.10. 2,2',2,2'-[(4,8-Ди-1-пиперидинилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2,6-диил)динитрило]тетракис[этанол]

- Производное пиримидина, ингибитор аденозиндезаминазы и ФДЭ III. Биодоступность — 37–66%, максимальная концентрация в крови — через 60–75 мин. Около 20% дозы участвует в энтерогепатической циркуляции.
- Метаболизируется в печени с образованием неактивных глюкуронидов. Выводится с желчью в виде моноглюкуронида и небольшого количества диглюкуронида. $T_{1/2}$ — 20–40 мин. Назначают внутрь 3–4 раза в сутки, внутривенно.

Механизм действия.

- Ингибирует ФДЭ III и повышает содержания цАМФ в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации.
- Стимулирует высвобождение простациклина эндотелиальными клетками, угнетает образование TXA_2.
- Ингибирует аденозиндезаминазу, тормозит обратный захват аденозина эритроцитами (путем влияния на специальный нуклеозидный транспортер в клеточной мембране) и повышает его концентрацию в крови. Аденозин стимулирует аденилатциклазу и, в свою очередь, увеличивает содержание цАМФ в тромбоцитах, снижает уровень цитоплазматического Ca^{2+}.
- Повышает уровень цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов, вызывая вазорелаксацию.

В большей степени подавляет адгезию тромбоцитов, чем их агрегацию.

Показания: профилактика ишемического инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения при хронической цереброваскулярной недостаточности; профилактика тромбоэмболических осложнений после операций на периферических сосудах, сердце; прогрессирующая окклюзия периферических артерий.

Побочные эффекты: гипотензия, тахикардия, феномен обкрадывания (при атеросклерозе коронарных сосудов), миалгия, тромбоцитопения, тошнота, головная боль, головокружение.

Противопоказания: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, беременность, период грудного вскармливания.

Антикоагулянты

Классификация.

I. Антикоагулянты прямого действия.

1. Непрямые ингибиторы тромбина и фактора Ха: гепарин натрия (Лиотон 1000*).

2. Непрямые ингибиторы фактора Xa: надропарин кальция (Фраксипарин♠), эноксапарин натрия (Клексан♠).
3. Прямые ингибиторы фактора Xa: ривароксабан (Ксарелто♠).
4. Прямые ингибиторы тромбина: бивалирудин (ангиомакс℘, Ангиокс♠), дабигатрана этексилат (Прадакса♠).

II. Антикоагулянты непрямого действия.

1. Производные 4-оксикумарина: варфарин (Варфарекс♠, Варфалан♠), этил бискумацетат (неодикумарин℘, Пелентан♠).
2. Производное индандиона: фениндион (Фенилин♠).

Особенности препаратов по группам

Антикоагулянты прямого действия

Гепарин натрия (Гепарин♠, Лиотон 1000♠)

Рис. 12.11. Структурная формула гепарина

- Гепарин натрия представляет собой натриевую соль глюкозаминогликана, содержащего сульфатированные и ацетилированные остатки D-глюкозамина, D-глюкуроновой и L-идуроновой кислот.
- Непрямой ингибитор тромбина и фактора Xa. Биодоступность низкая (15–30%) при подкожном введении. Действует быстро, но относительно кратковременно. При внутривенном введении эффект наступает в течение 10–15 мин, продолжительность действия — 4–5 ч. При внутримышечном введении эффект наступает через 15–30 мин и длится до 6 ч, при подкожном — соответственно через 40–60 мин и до 8 ч. Плохо проходит через плацентарный барьер, не проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени с участием N-десульфамидазы и гепариназы тромбоцитов, включающейся в метаболизм гепарина на более поздних этапах. Участие в метаболизме тромбоцитарного фактора IV (антигепаринового фактора), а также связывание гепарина с системой макрофагов объясняет быструю биологическую инактивацию и кратковременность действия. Выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. T½ — 1–2 ч. Назначают внутривенно, внутримышечно, подкожно.

Механизм действия. Благодаря наличию значительного количества отрицательно заряженных сульфатных и карбоксильных групп молекула имеет от-

рицательный заряд, который способствует взаимодействию гепарина натрия с белками, участвующими в свертывании крови. Содержит в своей молекуле остатки серной кислоты, в связи с чем обладает выраженной кислотностью. Инактивирует тромбопластин, является кофактором антитромбина III, вызывает конформационные изменения в его молекуле и ускоряет комплексирование антитромбина III с серинпротеазами системы коагуляции. В результате блокируется тромбин, ферментативная активность активированных факторов IX, X, XI, XII, плазмина и калликреина. Угнетает переход протромбина в тромбин (рис. 12.12).

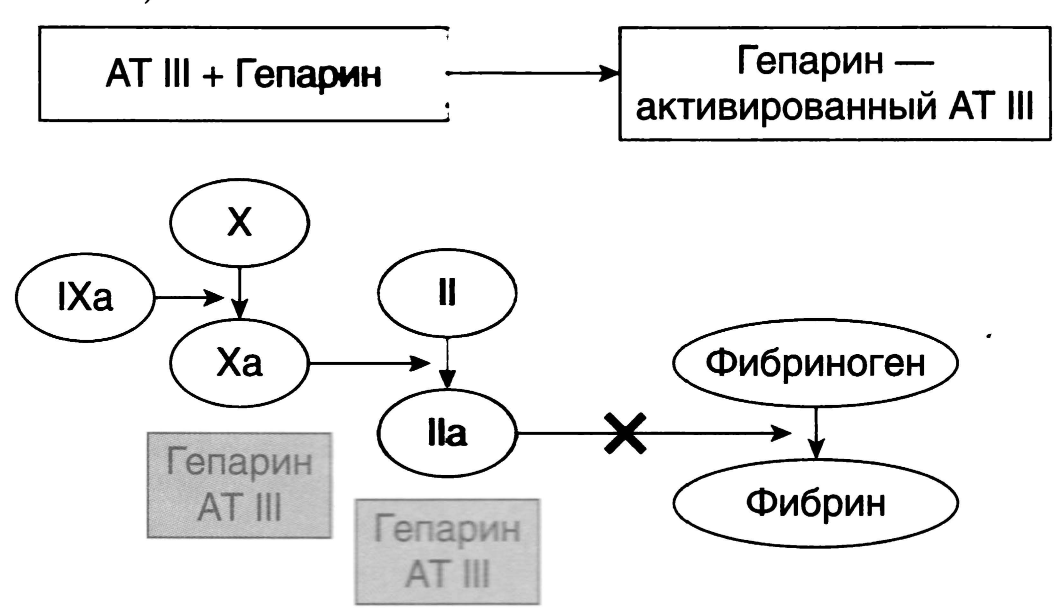


Рис. 12.12. Механизм действия гепарина

Фармакологические эффекты:

- антикоагулянтный: активен *in vivo* и *in vitro*;
- антиагрегантный: сорбируется на эндотелии и тромбоцитах, увеличивает их отрицательный заряд, препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистому эндотелию и подавляет агрегацию тромбоцитов;
- противовоспалительный (при местном применении): ингибирует гиалуронидазу;
- гиполипидемический: снижение содержания холестерина и триглицеридов за счет повышения активности липопротеинлипазы.

Показания: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический (тромбоэмболический) инсульт, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, гемодиализ.

Побочные эффекты: кровотечение, тромбоцитопения, при длительном применении — алопеция, остеопороз, кальцификация мягких тканей, гипоальдостеронизм, гиперкалиемия.

Противопоказания: гемофилия, геморрагические диатезы, кровотечения любой локализации, язвенная болезнь желудка и ДПК (рецидив), подострый бактериальный эндокардит, острая аневризма сердца, острый и хронический

лейкоз, апластическая и гипопластическая анемия, тяжелые нарушения функции печени и/или почек, онкозаболевания, кахексия, беременность.

Помощь при передозировке: антидот — протамина сульфат (1% раствор внутривенно медленно из расчета 0,1 мл на 100 ЕД гепарина натрия). Препарат имеет положительный заряд, при взаимодействии с гепарином натрия образуется нейтральный комплекс.

Надропарин кальция (Фраксипарин♣)

Рис. 12.13. 4S,6R)-6-[(2R,4R)-4,6-Дигидрокси-5-(сульфонатоамино)-2-(сульфонатооксиметил) оксан-3-ил]окси-3,4-дигидрокси-5-сульфонатооксиоксан-2-карбоксилат

Эноксапарин натрия (Клексан♣)

Рис. 12.14. 2-О-Сульфогексопиранозилуроновая кислота-(1->4)-2-дезокси-3-О-сульфо-2-сульфоамино-гексопиранозил-(1->4)-2-О-сульфогексопиранозилуроновая кислота-(1 ->4)-2-ацетамидо-2-дезокси-6-О-сульфогексопираноза

Надропарин кальция (Фраксипарин♣), эноксапарин натрия (Клексан♣) — непрямые ингибиторы фактора Ха (низкомолекулярные, фракционированные гепарины).

- Состоят из фрагментов гепарина натрия с молекулярной массой в среднем 4000–5000 Да, получают путем фракционирования, гидролиза или деполимеризации гепарина натрия. Биодоступность при подкожном введении — 90%, длительность действия — 8–12 ч.
- T½ — 1,5–4,5 ч. Назначают 1–2 раза в сутки подкожно.

Механизм действия. В отличие от гепарина натрия, обладают большей способностью катализировать инактивацию фактора Ха, усиливая блокирующее действие антитромбина III на фактор Ха (оказывают более выраженное антитромботическое действие), не оказывают ингибирующего влияния на тромбин — проявляют меньшую антикоагулянтную активность, снижают риск геморрагий.

Показания: см. «Гепарин натрия».

Побочные эффекты: геморрагии, тромбоцитопения.

Противопоказания: склонность к кровотечениям, в том числе при язвенной болезни желудка, тромбоцитопения, нарушение мозгового кровообращения, беременность.

Ривароксабан (Ксарелто®)

Рис. 12.15. (S)-5-Хлор-N-{[2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]оксазолидин-5-ил]метил} тиофен-2-карбоксамид

- Биодоступность — 80–100%, не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови — через 2–4 ч.
- Метаболизируется в печени (окисление морфолиновой группы, гидролиз амидных связей). Метаболиты и неизмененный ривароксабан выводятся почками. T½ — 5–9 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Механизм действия. Ривароксабан — высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, играющего центральную роль в коагуляционном каскаде. Ингибируя фактор Ха, снижает образование тромбина. Для активности не требуется кофактор (например, антитромбин III). Ингибирует активность свободного фактора Ха и протромбиназы. Не оказывает прямого действия на агрегацию тромбоцитов, но косвенно ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином.

Показания: профилактика венозных тромбоэмболических осложнений после протезирования суставов, профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, лечение и профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Побочные эффекты: кровотечения различной локализации, постгеморрагическая анемия, повышение активности печеночных трансаминаз, гипотензия.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и ДПК, онкозаболевания с высоким риском развития кровотечения, геморрагический инсульт, тяжелые заболевания печени и/или почек, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

Дабигатрана этексилат (Прадакса♠)

- Прямой ингибитор тромбина. Дабигатрана этексилат путем гидролиза, катализируемого эстеразами, полностью превращается в дабигатран, который является основным активным метаболитом в плазме крови. Максимальная концентрация в плазме крови — через 0,5–2,0 ч.
- Выводится почками (85%), с желчью (6%). T½ — 12–14 ч. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

Рис. 12.16. Этил 3-{[(2-{[(4-{N'-гексилоксикарбонил карбамидоил} фенил)амино]метил}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)карбонил] (пиридин-2-ил-амино)пропаноат (в виде мезилата)

Механизм действия. Прямой обратимый ингибитор тромбина, присоединяется гидрофобной связью к его активному центру. Поскольку тромбин (сериновая протеаза) в процессе коагуляции превращает фибриноген в фибрин, угнетение активности тромбина препятствует образованию тромба. Дабигатран оказывает ингибирующее воздействие на свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

Показания: профилактика венозных тромбоэмболий после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии.

Побочные эффекты: кровотечения (желудочно-кишечные, урогенитальные), тромбоцитопения, постгеморрагическая анемия, тошнота, диарея, нарушение функции печени.

Противопоказания: коагулопатия, кровотечения, геморрагический инсульт, злокачественные образования с высоким риском кровотечения, заболевания печени, беременность, период грудного вскармливания, дети до 18 лет.

Бивалирудин (ангиомакс℘, Ангиокс♠)

- Пептид из 20 аминокислот, имеющий в своей основе структуру гирудина. Быстро распределяется между плазмой и внеклеточной жидкостью.
- Подвергается катаболизму до аминокислот, входящих в его состав, с последующей утилизацией аминокислот в организме; метаболизм — под действием протеаз, включая тромбин. Выводится почками, 20% — в неизмененном виде. T½ — 35–40 мин. Назначают внутривенно.

Рис. 12.17. Структурная формула бивалирудина.

Механизм действия. Избирательный, обратимый и прямой ингибитор тромбина, связывается с каталитическим участком тромбина, а также с анионсвязывающим участком как свободного, так и связанного с фибрином тромбина. Ингибирует все катализируемые и индуцируемые тромбином реакции, включая образование тромбина, активацию факторов свертывания V, VIII и XIII, агрегацию тромбоцитов.

Показания: проведение чрескожного транслюминального коронарного вмешательства, нестабильная стенокардия.

Побочные эффекты: кровотечение различной локализации, снижение гемоглобина.

Противопоказания: кровотечение, коагулопатия, АГ, подострый бактериальный эндокардит, тяжелая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

Антикоагулянты непрямого действия

Механизм действия. Ингибируют синтез в печени белков плазмы крови, зависимых от витамина K — фактора II (протромбин), факторов VII, IX, X. Витамин K необходим для образования функционально полноценных факторов, так как выполняет роль кофермента в реакции γ-карбоксилирования остатков глютаминовых кислот. Коферментную активность проявляет восстановленная форма витамина K — гидрохинон. В процессе реакции карбоксилирования витамин-K-гидрохинон окисляется с образованием неактивного витамина K-эпоксида. Антикоагулянты непрямого действия ингибируют эпоксидредуктазу и препятствуют обратному превращению (восстановлению) витамин-K-эпоксида в активный витамин-K-гидрохинон, что блокирует синтез факторов II, VII, IX, X. Таким образом, они угнетают в печени синтез витамин-K-зависимых плазменных факторов гемостаза: в крови понижается содержание протромбина, проконвертина и др. (рис. 12.18).

Показания: лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий (острый и рецидивирующий венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной

артерии), профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца, вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда, лечение и профилактика транзиторных ишемических атак и ишемического инсульта, профилактика послеоперационных тромбозов.

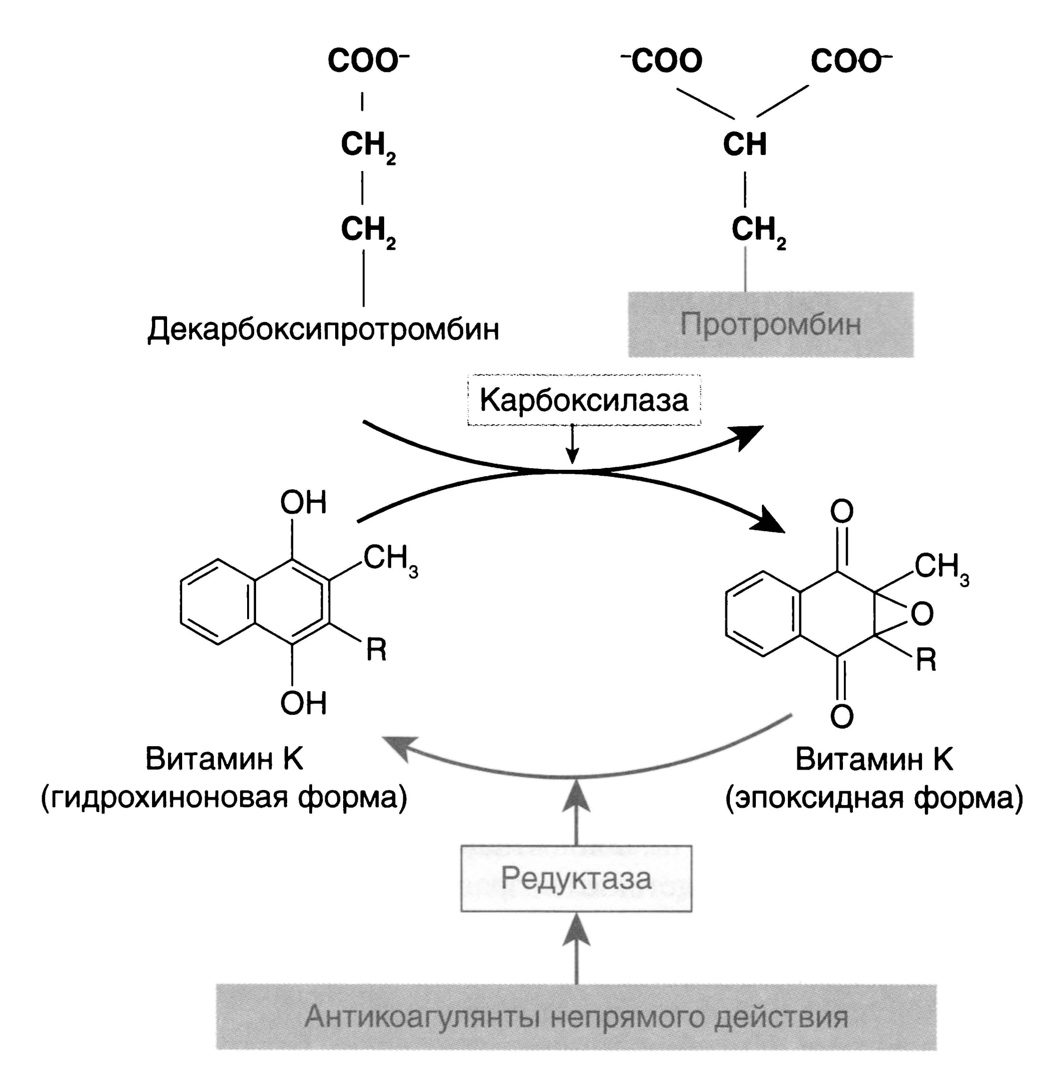


Рис. 12.18. Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия (Харкевич Д.А., 2021)

Побочные эффекты: кумуляция, геморрагический синдром, холестатический гепатит, повышение уровня печеночных трансаминаз, тошнота, рвота, диарея, алопеция, лихорадка, лейкопения, тератогенное действие.

Противопоказания: гематурия, геморрагические диатезы, геморрагический инсульт, нарушения функций печени и/или почек, злокачественные новообразования, язвенная болезнь желудка, ДПК, инфаркт миокарда, гипертензия, беременность.

Антидот при передозировке непрямых антикоагулянтов: менадиона натрия бисульфит (Викасол♠) в форме эпоксида активирует специфическую карбоксилазу, обеспечивающую карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в структуре белков, чем способствует синтезу факторов свертывания крови (II, VII, IX, X).

Варфарин (Варфарекс♠, Варфалан♠)

- Антикоагулянт непрямого действия, производное 4-оксикумарина: рацемическая смесь двух активных энантиомеров — R- и S-форм, каждая из которых выводится из организма разными путями. S-варфарин в 5 раз сильнее R-изомера в отношении антагонизма к витамину K. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение первых 4 ч после приема. Проникает через плаценту, но не секретируется с грудным молоком. Биодоступность — около 95%, для достижения максимального эффекта требуется около 4 сут.
- Метаболизируется в печени при участии изоферментов цитохрома P450 с образованием неактивных гидроксилированных метаболитов (преобладающий путь метаболизма), а также редуктаз с образованием восстановленных метаболитов (варфариновых спиртов), обладающих минимальным антикоагулянтным действием; S-изомер метаболизируется быстрее. Выводится преимущественно почками (92%) в виде неактивных метаболитов. T½ рацемического варфарина — 40 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 12.19. 4-Гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2H-1-бензопиран-2-он

Этил Бискумацетат (неодикумарин℘, Пелентан♠)

Рис. 12.20. Этиловый эфир 4-гидрокси-α-(4-гидрокси-2-оксо-2H-1-бензопиран-3-ил)-2-оксо-2H-1-бензопиран-3-уксусной кислоты

- Антикоагулянт непрямого действия, производное 4-оксикумарина. Терапевтический эффект начинает проявляться через 2–3 ч и достигает максимума через 12–30 ч. Проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.
- Метаболизируется в печени, выводится почками в виде неактивных метаболитов. T½ составляет 2,5 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Фениндион (Фенилин♠)

- Антикоагулянт непрямого действия, производное индандиона. Снижение концентрации факторов свертывания крови наступает через 8–10 ч и достигает максимума через 24–30 ч после приема препарата. Проходит гистогематические барьеры, в том числе плацентарный.

Рис. 12.21. 2-фенил-1H-инден-1,3(2H)-дион

- Метаболизируется в печени при участии цитохрома P450. Выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов. T½ — 6 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Фибринолитические средства

Классификация.

- I поколение: стрептокиназа (кабикиназа℘, Авелизин браун♣), стрептодеказа℘, урокиназа (пуроцин℘, Укидан♣).
- II поколение: алтеплаза (Актилизе♣), тенектеплаза (Метализе♣).

Фибринолитические (тромболитические) средства — активаторы профибринолизина. Они неактивны при непосредственном действии на нити фибрина, но при введении в организм активируют эндогенную фибринолитическую систему крови (превращают профибринолизин в фибринолизин).

Особенности отдельных препаратов

Стрептокиназа (кабикиназа℘, Авелизин браун♣)

Ферментный препарат, получаемый из культуры β-гемолитического стрептококка.

- При внутривенной инфузии уровень плазменного фибриногена снижается за 24–36 ч. Максимальный терапевтический эффект — через 45 мин, и гиперфибринолиз, постепенно снижаясь, сохраняется в течение нескольких часов.
- Биотрансформация — в печени путем гидролиза. Выводится почками. T½ после внутривенного введения 1500000 МЕ — 1 ч, комплекса «стрептокиназа–плазминоген» — 15–25 мин; комплекс инактивируется (частично) антистрептококковыми антителами. Назначают внутривенно капельно (при необходимости — внутриартериально).

Механизм действия. Стрептокиназа протеолитической активностью не обладает, является активатором фибринолиза. Взаимодействуя с плазминогеном (профибринолизином), образует активаторный комплекс, катализирующий превращение плазминогена крови и кровяных сгустков в плазмин (рис. 12.22). Плазмин, обладая протеолитической ферментативной активностью, вызывает лизис нитей фибрина в сгустках крови, инактивирует фибриноген, а также факторы V и VII свертывания крови. Растворяет тромбы, действуя как на их поверхности, так и внутри. Стрептокиназа наиболее эффективна при свежих сгустках фибрина до 3 сут (до ретракции), восстанавливает проходимость тромбированных кровеносных сосудов. Активирует не только тканевый фибринолиз (действие направлено на растворение тромба — тромболиз), но и системный фибринолиз (расщепление фибриногена в крови).

Показания: тромбоэмболия легочной артерии и периферических артерий, тромбоз поверхностных и глубоких вен, острый инфаркт миокарда (в течение первых 12 ч), тромбоз сосудов сетчатки глаза.

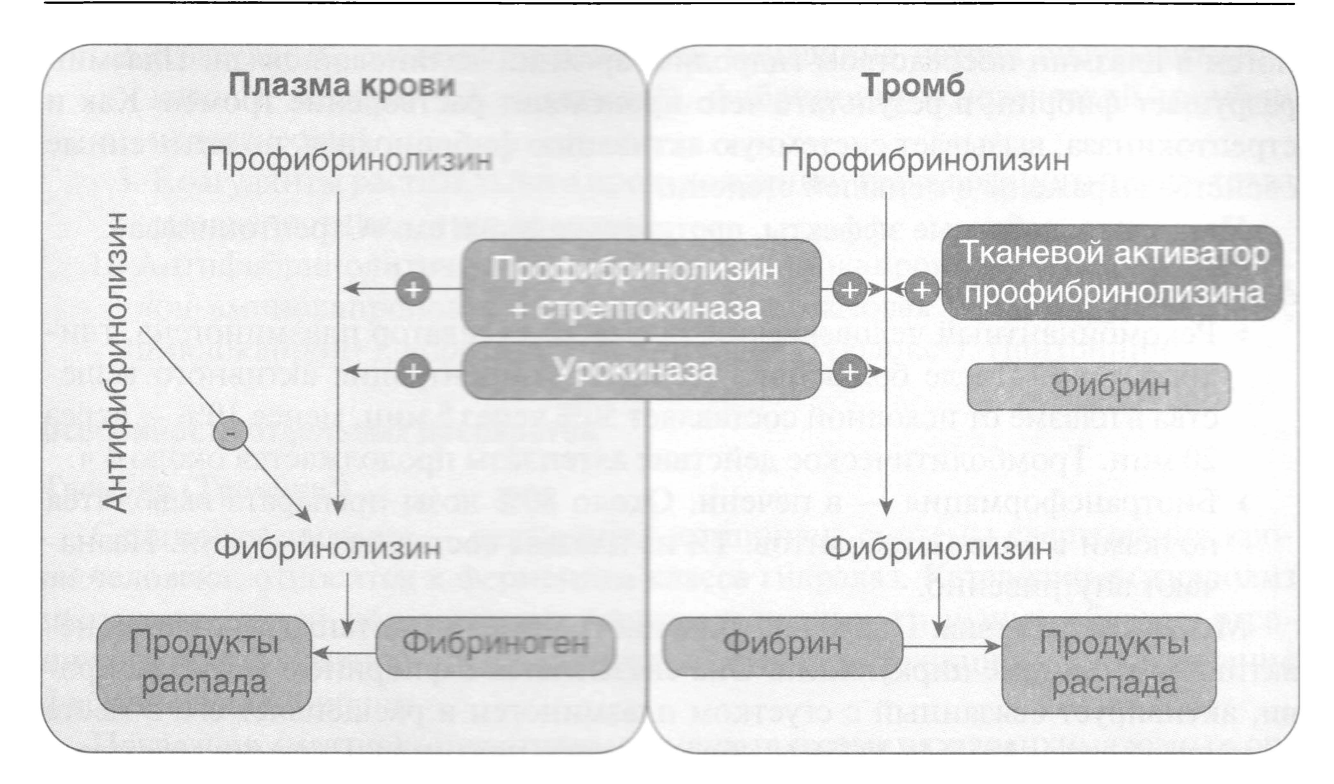


Рис. 12.22. Механизм действия фибринолитиков

Побочные эффекты: кровотечения и кровоизлияния; пирогенная реакция (лихорадка, тошнота, аллергические реакции, в том числе анафилактический шок); при быстром внутривенном введении: гипотензия, аритмия; тромбоэмболии (в связи с мобилизацией элементов тромба).

Противопоказания: острые кровотечения, геморрагические диатезы, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ. выраженная гипертензия, септический эндокардит, нарушение мозгового кровообращения, активная форма туберкулеза, беременность, период грудного вскармливания.

Стрептодеказа℘ — иммобилизованная на водорастворимой полисахаридной матрице стрептокиназа. Постепенная биодеградация молекулы полисахарида обеспечивает равномерное и пролонгированное высвобождение. Однократное введение препарата обеспечивает повышение фибринолитической активности крови в течение 48–72 ч. Вводят внутривенно капельно.

Показания, побочные эффекты, противопоказания: см. «Стрептокиназа».

Урокиназа (пуроцин℘, Укидан♠)

- Протеолитический фермент с аминокислотой серином в качестве активного центра (сериновая протеаза). Снижение уровня плазминогена и фибриногена, а также повышение содержания продуктов разложения фибрина и фибриногена, вызванное введением урокиназы, сохраняется в течение 12–24 ч после окончания инфузии. Инактивируется протеазами (α_2-макроглобулином, α_1-антитрипсином, α_2-антиплазмином, антитромбином III).
- Метаболизируется в печени. Неактивные продукты деградации выводятся почками и с желчью. T½ — 10–20 мин. Назначают внутривенно, внутрикоронарно.

Механизм действия. В отличие от стрептокиназы, является прямым активатором плазминогена. Фермент проникает в тромб и превращает в нем плазми-

ноген в плазмин посредством гидролиза аргинин-валиновой связи. Плазмин разрушает фибрин, в результате чего происходит растворение тромба. Как и стрептокиназа, вызывает системную активацию фибринолиза, но антигенные свойства выражены в меньшей степени.

Показания, побочные эффекты, противопоказания: см. «Стрептокиназа».

Алтеплаза (Актилизе♠)

- Рекомбинантный человеческий тканевый активатор плазминогена, гликопротеин. После болюсного введения концентрация активного вещества в плазме от исходной составляет 50% через 5 мин, менее 10% — через 20 мин. Тромболитическое действие алтеплазы продолжается около 4 ч.
- Биотрансформация — в печени. Около 80% дозы препарата выводится почками в виде метаболитов. T½ из плазмы составляет 4–5 мин. Назначают внутривенно.

Механизм действия. После внутривенного введения алтеплаза остается неактивной в системе циркуляции. Она связывается с фибрином в сгустке крови, активирует связанный с сгустком плазминоген и расщепляет его в месте пептидной связи Arg561–Val562 с образованием плазмина. Плазмин разрывает поперечные связи между полимеризованными молекулами фибрина, что ведет к растворению тромба и реканализации тромбированных сосудов. Системную активацию профибринолизина вызывает в значительно меньшей степени, чем стрептокиназа и урокиназа. По тромболитической эффективности превосходит стрептокиназу и урокиназу. Антигенностью не обладает.

Показания: инфаркт миокарда (в первые 6–12 ч), острая массивная тромбоэмболия легочной артерии, острый ишемический инсульт в первые 4,5 ч.

Побочные эффекты: кровотечения и кровоизлияния; при быстром внутривенном введении — гипотензия, тромбоэмболии (в связи с мобилизацией элементов тромба).

Противопоказания: см. «Стрептокиназа».

Тенектеплаза (Метализе♠)

- Рекомбинантный тканевый активатор плазминогена, производное естественного тканевого активатора плазминогена. В отличие от алтеплазы, более стойкое соединение и более специфичное к фибрину.
- Метаболизируется в печени, выводится с желчью. T½ — 20 мин. Назначают внутривенно.

Механизм действия, показания, побочные эффекты, противопоказания: см. «Альтеплаза♠».

СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОСТАНОВКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ГЕМОСТАТИКИ)

Классификация.

I. Повышающие свертывание крови.

1. Коагулянты местного действия: тромбин (Тромбин♠), Губка гемостатическая коллагеновая♠ (борная кислота, нитрофурал, коллаген).

2. Коагулянты системного действия: менадиона натрия бисульфит (Викасол♠), желатин (Желатиноль♠), фибриноген человеческий тромбин человеческий.
3. Коагулянты растительного происхождения: трава водяного перца, трава тысячелистника, лист крапивы.

II. Антифибринолитические средства: аминокапроновая кислота (эпсилон-аминокапроновая кислота), транексамовая кислота (Транексам♠, циклокапрон®), апротинин (Контрикал♠, Гордокс♠), Пантрипин♠.

Особенности отдельных препаратов

Тромбин (Тромбин♠)

Сериновая протеаза — важнейший компонент системы свертывания крови человека, относится к ферментам класса гидралаз. Катализирует гидролиз пептидных связей, образованных остатками аргинина и лизина, обладает ограниченной субстратной специфичностью. Главная функция — превращение фибриногена в фибрин.

Показания (местно): оперативные вмешательства на паренхиматозных органах (печень, легкие, селезенка, почки и т.д.), десневые, носовые и другие капиллярные кровотечения, особенно при болезни Верльгофа, апластической и гипопластической анемии, гемофилии.

Побочные эффекты: вторичное инфицирование.

Противопоказания: кровотечение из крупных сосудов.

Внутривенное и внутримышечное введение тромбина недопустимо, так как угрожает распространенным тромбозом сосудов.

Губка гемостатическая коллагеновая♠ (борная кислота, нитрофурал, коллаген)

Препарат оказывает местное гемостатическое и антисептическое действие, стимулирует регенерацию тканей. При контакте с кровоточащей поверхностью происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, что приводит к быстрой остановке капиллярно-паренхиматозного кровотечения.

Показания (местно): капиллярные и паренхиматозные кровотечения, трофические язвы, пролежни.

Побочные эффекты, противопоказания: см. «Тромбин».

Менадиона натрия бисульфит (Викасол♠)

- Коагулянт системного действия. Полициклический ароматический кетон, основой которого является 1,4-нафтохинон. Синтетический водорастворимый аналог витамина K (витамин K_3). Начало эффекта — через 8–24 ч (после внутримышечного введения).
- Пройдя цикл метаболической активации, в печени окисляется до диоловой формы. Выводится почками (до 70%) и с желчью в виде метаболитов.

Рис. 12.23. 2-Метилнафталин-1,4-дион

Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, внутримышечно.

Механизм действия. В форме эпоксида активирует карбоксилазу, обеспечивающую карбоксилирование остатков глютаминовой кислоты в полипептид-

ных цепях белков, что способствует синтезу в печени витамин-K-зависимых плазменных факторов гемостаза II, VII, IX и X.

Показания: геморрагический синдром, связанный с гипопротромбинемией; гиповитаминоз K (в том числе при обтурационной желтухе, гепатите, циррозе печени, длительной диарее); кровотечения после ранений, травм и хирургических вмешательств; передозировка антикоагулянтами непрямого действия; с профилактической целью беременным, недоношенным новорожденным.

Побочные эффекты: гемолитическая анемия, гемолиз у новорожденных с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, гипербилирубинемия, снижение АД, тахикардия, изменение вкусовых ощущений.

Противопоказания: гиперкоагуляция, тромбоэмболия, гемолитическая болезнь новорожденных, беременность, период грудного вскармливания.

Желатин (Желатиноль♠)

Содержит аминокислоты: глицин, пролин, метионин, цистин и др.

Назначают внутривенно, внутриартериально.

Показания (в качестве плазмозамещающего средства): острая кровопотеря, операционный, травматический шок, дезинтоксикация организма (при ожогах и др.).

Побочные эффекты: протеинурия (1–2 дня).

Противопоказания: острый, хронический нефриты.

Фибриноген♠

- Фибриноген – гликопротеиновый комплекс. Молекула фибриногена представляет собой димер, каждая субъединица которого состоит из трех типов полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками (SS-связями) в в единую ковалентную структуру.
- Коагулянт системного действия, восполняет дефицит фибриногена. Переход фибриногена в фибрин, происходящий под влиянием тромбина, обеспечивает конечную стадию процесса свертывания крови — образование тромба.
- Назначают внутривенно капельно.

Показания: гипо- и афибриногенемия, кровотечения в хирургической, гинекологической практике, предоперационная подготовка больных гипофибриногенемией.

Побочные эффекты: гиперкоагуляция, тромбообразование.

Противопоказания: тромбозы различной этиологии, гиперкоагуляция, инфаркт миокарда.

Трава водяного перца, трава тысячелистника, лист крапивы

Оказывают гемостатическое действие, уменьшают проницаемость капилляров, повышают свертываемость крови.

Лист крапивы содержит витамины K, C, каротин и др. Применяют в виде настоя.

Трава тысячелистника содержит алкалоид ахилеин, витамин C, каротин. Применяют в виде настоя.

Трава водяного перца содержит флавоноиды (в том числе кверцетин, рутин), дубильные вещества. Применяют в виде экстракта.

Показания (внутрь, местно): обильные менструальные кровотечения (в составе комплексной терапии), незначительные кровотечения в посткоагуляционном периоде лечения эрозии шейки матки.

Аминокапроновая кислота (эпсилон-аминокапроновая кислота℘)

- Ингибитор фибринолиза. Синтетический аналог лизина. При внутривенном введении действие проявляется через 15–20 мин. Максимальная концентрация в крови — в течение 2 ч.
- Метаболизируется в печени, выводится почками — 40–60% в неизмененном виде. Т ½ — 4 ч. Назначают внутривенно.

Рис. 12.24. 6-аминогексановая кислота

Механизм действия. Ингибирует фибринолиз, конкурентно насыщая лизинсвязывающие рецепторы, благодаря которым плазминоген (плазмин) связывается с фибриногеном (фибрином). Тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин за счет ингибирования активатора этого процесса, а также оказывает прямое угнетающее влияние на фибринолизин, тормозит активирующее действие тканевых киназ на фибринолиз, нейтрализует эффекты калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшает проницаемость капилляров.

Показания: кровотечения (гиперфибринолиз, гипо- и афибриногенемия); кровотечения, связанные с повышенным фибринолизом при хирургических вмешательствах и др. патологических состояниях; передозировка фибринолитиков; гемофилия, тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия.

Побочные эффекты: гипотензия (в том числе ортостатическая), гиперкоагуляция, тошнота, диарея, острая почечная недостаточность, судороги.

Противопоказания: гиперкоагуляция (тромбообразование, тромбоэмболия), коагулопатии вследствие диффузного внутрисосудистого свертывания крови, нарушения мозгового кровообращения, беременность, период грудного вскармливания.

Транексамовая кислота (Транексам♣, циклокапрон℘)

- Ингибитор фибринолиза. Значительно сильнее, чем аминокапроновая кислота, связывается как с сильными, так и со слабыми центрами связывания в молекуле плазминогена. По эффективности превосходит аминокапроновую кислоту, действует более продолжительно. Биодоступность — 30–50%. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется в течение 17 ч, в плазме — до 7–8 ч. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.
- Подвергается биотрансформации в незначительной степени. Выводится почками более 95% в неизмененном виде в течение первых 12 ч. Назначают внутрь 2–4 раза в сутки, внутривенно.

Рис. 12.25. Транс-4-(аминометил)циклогексанкарбоновая кислота

Апротинин (Контрикал♣, Гордокс♣), Пантрипин♣

- Одноцепочечный полипептид, содержащий 58 аминокислот, блокирует калликреин-кининовую систему. Ингибирует как суммарную протеолитиче-

скую активность, так и активность отдельных протеолитических ферментов. Является поливалентным ингибитором протеаз (в том числе плазмин, кининогеназы, трипсин, химотрипсин, калликреин, включая активирующие фибринолиз). Снижает фибринолитическую активность крови, тормозит фибринолиз, оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях.

- Выводится почками в виде неактивных метаболитов, начальный T½ — 0,3–0,7 ч, конечный — 5–10 ч. Назначают внутривенно.

АНГИОПРОТЕКТОРЫ

Средства, нормализующие метаболические процессы в стенке кровеносных сосудов, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки и улучшающие микроциркуляцию.

Особенности отдельных препаратов

Этамзилат (Дицинон♠)

Рис. 12.26. 2,5-Дигидроксибензолсульфоновая кислота с диэтиламином

- Гемостатический эффект при внутривенном введении наступает через 5–15 мин, максимальный эффект — через 1–2 ч, длительность действия — 4–6 ч. При приеме внутрь максимальный эффект — через 3 ч. После курсового лечения эффект сохраняется 5–8 сут. Проходит через плацентарный барьер.
- Выводится почками (в неизмененном виде), с желчью. T½ после внутримышечного введения — 2,1 ч, после внутривенного — 1,9 ч, после приема внутрь — 3,7 ч. Назначают внутрь 3 раза в сутки, внутримышечно, внутривенно, подконъюнктивально, ретробульбарно.

Механизм действия. Стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга. Активирует образование тканевого тромбопластина (фактор III) в месте повреждения мелких сосудов, снижает образование в эндотелии сосудов простациклина $ПГI_2$, повышает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Увеличивает скорость образования первичного тромба и усиливает его ретракцию. Обладая антигиалуронидазной активностью, способствует образованию в сосудистой стенке мукополисахаридов, повышает резистентность капилляров, нормализует проницаемость их, уменьшает выход жидкости и диапедез форменных элементов крови из сосудистого русла, улучшает микроциркуляцию.

Показания: профилактика и остановка капиллярных и паренхиматозных кровотечений при оперативных вмешательствах в стоматологической, урологической, офтальмологической, оториноларингологической практике; ки-

шечное, почечное, легочное кровотечения: вторичные кровотечения на фоне тромбоцитопении; геморрагический васкулит, геморрагический диатезы: диабетическая микроангиопатия: внутричерепное кровоизлияние.

Побочные эффекты: гипотензия, тошнота, изжога, парестезии нижних конечностей.

Противопоказания: тромбозы, тромбоэмболии в анамнезе, порфирия, беременность, период грудного вскармливания.

Пентоксифиллин (Трентал♠)

- Производное пурина. Максимальная концентрация при приеме внутрь — через 1 ч. Подвергается первичному прохождению через печень с образованием двух основных фармакологически активных метаболитов: 1-5-гидроксигексил-3,7-диметилксантина и 1-3-карбоксипропил-3,7-диметилксантина. Биодоступность низкая. Выделяется с грудным молоком.

Рис. 12.27. 3,7-Дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1H-пурин-2,6-дион

- Выводится почками в виде водорастворимых метаболитов (более 90%), с желчью (менее 4%). $T_{1/2}$ — 0,5–1,5 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, внутривенно.

Механизм действия. Ингибирует ФДЭ, стабилизирует цАМФ и снижает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+}. Блокирует аденозиновые рецепторы. Уменьшает агрегацию тромбоцитов, повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию. Оказывает сосудорасширяющее действие и улучшает снабжение тканей кислородом.

Фармакологические эффекты: ангиопротекторный, антиагрегантный, сосудорасширяющий.

Показания: нарушение периферического кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, ишемический инсульт, трофические нарушения органов и тканей, острое нарушение проходимости центральной артерии сетчатки глаза, диабетические нейро- и ангиопатии.

Побочные эффекты: тахикардия, приступы стенокардии, расстройства зрения, скотома, судороги, диспепсические расстройства, атония кишечника, снижение АД (при внутривенном введении).

Противопоказания: острый инфаркт миокарда, массивные кровотечения, кровоизлияние в мозг и сетчатку глаза, тяжелые аритмии, атеросклероз коронарных сосудов и сосудов головного мозга, беременность и период грудного вскармливания.

Троксерутин (Троксевазин♠), Рутозид (Венорутон♠)

- Ангиопротектор, флавоноид (полусинтетическое производное рутозида). После приема внутрь абсорбция — 10–15%, максимальная концентрация в плазме — через 2 ч.
- Метаболизируется в печени. Частично выводится в неизмененном виде почками (20–22%) и с желчью (60–70%). Назначают внутрь, местно.

Рис. 12.28. 2-[3,4-бис(2-Гидроксиэтокси)фенил]-5-гидрокси-7-(2-гидроксиэтокси)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси- 6-[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-метилоксан-2-ил]оксиметил]оксан-2-ил]оксихромен-4-он

Механизм действия. Действует преимущественно на капилляры и вены. Участвует в окислительно-восстановительных процессах, блокирует гиалуронидазу, стабилизирует гиалуроновую кислоту клеточных оболочек и уменьшает проницаемость капилляров, повышает их тонус. Увеличивает плотность сосудистой стенки, уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диапедез клеток крови, снижает воспаление в сосудистой стенке. Ингибирует агрегацию и увеличивает степень деформации эритроцитов.

Фармакологические эффекты: венотонизирующий, ангиопротекторный, противовоспалительный, антиоксидантный.

Показания: варикозное расширение вен, хроническая венозная недостаточность, трофические нарушения при хронической венозной недостаточности, геморрагические диатезы, капилляротоксикоз, диабетическая микроангиопатия, ретинопатия.

Побочные эффекты: эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, тошнота, диарея, изжога.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и ДПК, хронический гастрит в фазе обострения, беременность, период грудного вскармливания.

Аскорутин♠ (аскорбиновая кислота, рутозид)

Комбинированный препарат. Аскорбиновая кислота участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, свертываемости крови, процессов заживления. Рутозид уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, способствует укреплению сосудистой стенки, уменьшая ее отечность и воспаление. Обладает антиагрегантным действием, что способствует улучшению микроциркуляции.

Показания: в составе комплексной терапии при варикозном расширении вен, трофических нарушениях и язвах кожи, при хронической венозной недостаточности, геморрагическом диатезе.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства, головная боль.

Противопоказания: врожденная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит сахаразы/изомальтазы; беременность (I триместр), детский возраст (до 18 лет).

Детралекс♣ (диосмин, флавоноиды в пересчете на гесперидин)

Рис. 12.29. Структурная формула Диосмина (5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-метилоксан-2-ил]оксиметил]оксан-2-ил]оксихромен-4-он)

- Венотонизирующее, венопротекторное средство. Содержит диосмин и гесперидин. Гесперидин — флавоновое соединение, сходное по структуре и действию с рутином и кверцетином. Диосмин — тоже вещество флавоновой структуры (рамноглюкозид), близкое к гесперидину (замещенное сахарным радикалом). Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность, улучшает микроциркуляцию и лимфатический отток.
- Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Показания: хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, обострение геморроя.

Побочные эффекты: диспепсия, тошнота, рвота.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату.

Эскузан♣ (конского каштана обыкновенного семян экстракт, тиамина гидрохлорид), Веноплант♣

- Экстракт из плодов конского каштана содержит флавоноиды (близкие по природе к рутину), сапонины, тиамин, эсцин и др.
- Уменьшает концентрацию лизосомальных ферментов, в результате чего снижается распад мукополисахаридов в области стенок капилляров. Снижает проницаемость сосудов, предотвращая фильтрацию низкомолекулярных белков, электролитов и воды в межклеточное пространство. Оказывает антиэкссудативное и венотонизирующее действие.
- Назначают внутрь 3 раза в сутки.

Показания: венозный застой, варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой, язвы голени.

13. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

Группы препаратов.

I. Средства, влияющие на эритропоэз.
  А. Стимулирующие.
  Б. Угнетающие.
II. Средства, влияющие на лейкопоэз.
  А. Стимулирующие.
  Б. Угнетающие.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЭРИТРОПОЭЗ

Классификация.

1. Применяемые преимущественно при гипохромной анемии.
   - Препараты железа, кобальта, эритропоэтина.
2. Применяемые преимущественно при гиперхромной анемии.
   - Цианокобаламин (витамин B_{12}, кобамамид♠).
   - Фолиевая кислота [витамин B_9 (B_c), Фолацин♠].

Железо — эссенциальный микроэлемент, структурный компонент гемоглобина и миоглобина, участвует в функционировании ферментов дыхательной цепи митохондрий и антиоксидантных ферментов, процессах детоксикации (в составе цитохрома P450) и иммунитете, регулирует активность ферментов ЦНС. Известно 75 ферментов, содержащих железо или нуждающихся в его присутствии для поддержания активности. В условиях общего дефицита железа в организме (несоответствие между потребностями организма и его поступлением) развивается железодефицитная анемия.

Эмпирическое применение железа для лечения железодефицитной анемии было известно в глубокой древности. Врачи Древней Греции назначали прокаленное железо при слабости, чтобы придать больным силу бога войны Ареса. В Древнем Риме врач А.К. Цельс (I в.) рекомендовал пациентам с увеличенной селезенкой пить воду, в которой кузнецы остужали раскаленное железо. Гиппократ и Диоскуридис предписывали пить вино, в которое предварительно помещали железные предметы. В клинической практике для лечения анемии английский врач Т. Сиденхэм (1624–1689 гг.) начал применять

железо. В 1832 г. французский врач П. Бло предложил использовать пилюли, содержащие железа закисного сульфат и калия карбонат. В XVIII веке граф А.П. Бестужев-Рюмин предложил в качестве укрепляющего и возбуждающего средства капли, которые содержали железо и представляли собой раствор хлорида железа в смеси этанола и этилового эфира. В 1989 г. в клинической практике начали применять эпоген. Эволюция представлений врачей о значении и метаболизме железа в организме человека продолжается до настоящего времени, разрабатываются наиболее оптимальные лекарственные формы препаратов железа.

Фармакокинетика железа

В пище железо в основном находится в окисленном состоянии (Fe^{3+}) и входит в состав белков или солей органических кислот. Освобождению железа из солей органических кислот способствует соляная кислота желудочного сока. Наибольшее количество железа всасывается в двенадцатиперстной кишке. Аскорбиновая кислота, содержащаяся в пище, восстанавливает железо и улучшает его всасывание, так как в клетки слизистой оболочки кишечнике поступает только Fe^{2+}. В суточном количестве пищи обычно содержится 15–20 мг железа, а всасывается только около 10% этого количества.

Количество железа, которое всасывается в клетки слизистой оболочки кишечника, как правило, превышает потребности организма. Поступление железа из энтероцитов в кровь зависит от скорости синтеза в них белка апоферритина. Апоферритин «улавливает» железо в энтероцитах и превращается в ферритин, который остается в энтероцитах. Таким способом снижается поступление железа в капилляры крови из клеток кишечника. Когда потребность в железе невелика, скорость синтеза апоферритина повышается. Постоянное слущивание клеток слизистой оболочки в просвет кишечника освобождает организм от излишков железа. При недостатке железа в организме апоферритин в энтероцитах почти не синтезируется. Железо, поступающее из энтероцитов в кровь, транспортирует белок плазмы крови трансферрин.

Трансферрин — гликопротеин, который синтезируется в печени и связывает только окисленное железо (Fe^{3+}).

Трансферрин взаимодействует со специфическими мембранными рецепторами клеток. В результате этого взаимодействия в цитозоле клетки образуется комплекс Ca^{2+}-кальмодулин-ПКС (протеинкиназа С), который фосфорилирует рецептор трансферрина и вызывает образование эндосомы. АТФ-зависимый протонный насос, находящийся в мембране эндосомы, создает кислую среду внутри эндосомы. В кислой среде эндосомы железо освобождается из трансферрина. После этого комплекс рецептор-апотрансферрин возвращается на поверхность плазматической мембраны клетки. При нейтральном значении pH внеклеточной жидкости апотрансферрин изменяет свою конформацию, отделяется от рецептора, выходит в плазму крови и становится способным вновь связывать ионы железа и включаться в новый цикл его

транспорта в клетку. Железо в клетке используется для синтеза железосодержащих белков или депонируется в белке ферритине.

Ферритин — олигомерный белок с молекулярной массой 500 кДа. Он состоит из тяжелых (21 кДа) и легких (19 кДа) полипептидных цепей, составляющих 24 протомера. Тяжелые цепи ферритина окисляют Fe^{2+} в Fe^{3+}. Железо в виде гидроксидфосфата находится в центре сферы, оболочка которой образована белковой частью молекулы. Оно поступает внутрь и освобождается наружу через каналы, пронизывающие белковую оболочку апоферритина, но железо может откладываться и в белковой части молекулы ферритина. Ферритин содержится почти во всех тканях, но в наибольшем количестве в печени, селезенке и костном мозге. Метаболизм железа в организме представлен на рис. 13.1.

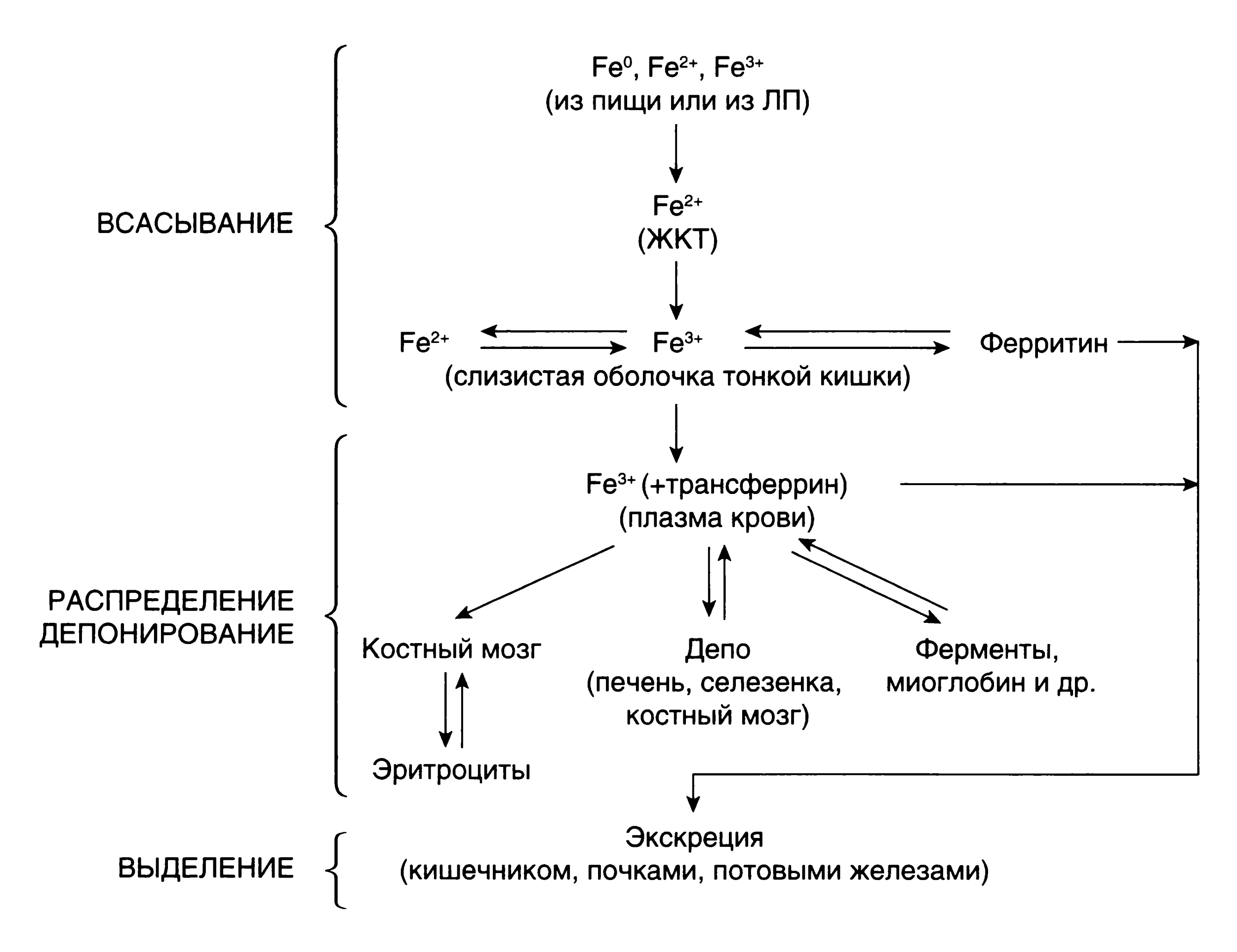


Рис. 13.1. Фармакокинетика железа (Харкевич Д.А., 2021)

Препараты, применяемые преимущественно при гипохромной анемии

Классификация препаратов железа.

I. Пероральные.

- Препараты двухвалентного железа (Fe^{2+}): железа глюконат, железа сульфат (Тардиферон♠), железа фумарат (Ферронат♠).
- Препараты трехвалентного железа (Fe^{3+}): Ферлатум♠, железа лактат, железа (III) гидроксид полимальтозат (Феррум Лек♠, Мальтофер♠).

II. Парентеральные.
- Препараты трехвалентного железа (Fe^{3+}): железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ликферр100♠, Велферрум♠, Венофер♠), железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер♠, Феррум Лек♠).

III. Комбинированные с железом препараты и их состав.
- Пероральные: Сорбифер Дурулес♠, Ферроплекс♠ (железа сульфат, аскорбиновая кислота), Ферретаб комп.♠ (железа фумарат, фолиевая кислота), Ферлатум Фол♠, Тотема♠ (железа глюконат, марганца глюконат, меди глюконат), Фенюльс♠ (поливитамины, минералы).
- Парентеральные (внутривенно): ферковен℘ (железа сахарат℘, глюконат кобальта℘).

Показания.
- Для перорального применения: железодефицитная анемия (при недостаточном поступлении его с пищей, хронической потере крови, нарушении всасывания железа при заболеваниях ЖКТ), низкий уровень железа в депо (недоношенные дети), профилактика дефицита железа при беременности, лактации и у доноров крови.
- Для парентерального применения: лечение всех форм железодефицитных состояний, при которых необходимо быстрое восполнение запаса железа, включая следующие: тяжелый дефицит железа вследствие кровопотери; нарушение абсорбции железа в кишечнике; состояния, при которых лечение препаратами железа для приема внутрь неэффективно или неосуществимо.

Побочные эффекты.
- Общие: головная боль, головокружение, слабость, гиперемия кожи; извращение вкуса (металлический привкус во рту); аллергические реакции.
- Препаратов для перорального применения: тошнота, рвота, изжога, запор/диарея, боль в эпигастрии: окрашивание мочи, кала и зубов в темный цвет.
- Препаратов для парентерального применения: парестезии, артериальная гипотензия, чувство жара, приливы крови к лицу; боль в месте введения, флебит, абсцесс.

Противопоказания.
- Для всех лекарственных форм: гемохроматоз, гемосидероз; нарушение механизмов утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия).
- Для препаратов с парентеральным путем введения: I триместр беременности, синдром Ослера–Рандю–Вебера (наследственная телеангиэктазия), инфекционные болезни почек в острой стадии, неконтролируемый гиперпаратиреоз, тяжелые заболевания печени.

Острое отравление препаратами железа

При парентеральном назначении препаратов железа у больных со сниженным уровнем трансферрина возникает отравление из-за увеличения уровня свободного железа в крови и увеличения образования свободных радикалов (окислительный стресс). Из крови железо поступает в тка-

ни и клетки, особенно интенсивно — в печень, вызывая ее поражение. Свободное железо является капиллярным ядом. Fe^{3+} в токсической концентрации повреждает эндотелий, вызывает массивный гемолиз, катализирует пероксидацию липидов в митохондриях, содержащих высокие концентрации полиненасыщенных жирных кислот, приводя этим к повреждению мембран митохондрий и к нарушению цикла Кребса и транспорта электронов. Повышение проницаемости сосудов приводит к выходу жидкой части плазмы в ткани (возрастают гематокрит и вязкость крови) и к диапедезу эритроцитов в просвет желудка и кишечника, в ткани мозга (инсульт) и т.д.

Клиническая картина.

Покраснение кожи лица, шеи, прилив крови к голове, грудной клетке, гипотония, тахикардия, кардиалгия, боль в пояснице, кровавые рвота и диарея, гематурия. В тяжелых случаях – признаки печеночной, почечной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Лечение.

- Применение антидота — дефероксамина (десферала℘).
- Для перевода закисного (двухвалентного) железа в окисленную форму в желудке нужно создать щелочную среду с pH выше 5,0–6,0. Для этого используют натрия гидрокарбонат.
- У больных с почечной недостаточностью применяют гемодиализ.
- Симптоматическая терапия.

Дефероксамин (десферал℘)

Рис. 13.2. N'-[5-(Ацетил-гидроксиамино)пентил]-N-[5-[3-(5-аминопентил-гидроксикарбамоил)пропаноиламино]пентил]-N-гидроксибутановый диамид

Производное гидроксамовой кислоты, комплексонообразователь, метаболит актиномицетов.

Быстро всасывается и распределяется при парентеральном введении. Метаболизируется в печени путем трансаминирования, окисления, декарбоксилирования и N-гидроксилирования. Выводится почками и с желчью. Назначают внутримышечно, подкожно, внутривенно.

Механизм действия. Образует стабильный комплекс в основном с ионами Fe^{3+}, предотвращая его вступление в дальнейшие реакции: связывает железо ферритина и гемосидерина (но не трансферрина), не взаимодействует с железом цитохрома, миоглобина и гемоглобина.

Показания: острое отравление препаратами железа.

Побочные эффекты: головокружение, судороги; диспепсические явления, нарушение функции печени; артериальная гипотензия, коллапс, тромбоцито-

пения; нарушение функций почек, аллергические кожные реакции, раздражение в месте введения.

Противопоказания: анурия, I триместр беременности, период грудного вскармливания.

Препараты кобальта

Коамид*

- Комплексное соединение кобальта с амидом никотиновой кислоты. Гемопоэтическое средство — стимулятор кроветворения, способствует усвоению организмом железа и стимулирует процессы его преобразования (образование белковых комплексов, синтез гемоглобина), нормализует эритропоэтическую активность. Стимулирует синтез аминокислот, увеличивает содержание в тканях полисахаридов, ДНК и РНК, повышает активность ферментов — сукцинатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и цитохромоксидазы. Назначают подкожно, внутрь.
- Входит в состав комбинированных поливитаминных препаратов (компливита, олиговита и др.).

Рис. 13.3. Дихлорникотинамид-кобальт

Показания: гипохромные, гипопластические анемии, анемии при хронической почечной недостаточности.

Побочные эффекты: тошнота, головокружение, покраснение лица, тахикардия, снижение АД.

Противопоказания: декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Препараты эритропоэтина

Эритропоэтин — гликопротеин, фактор роста, регулирующий эритропоэз. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток-предшественников. Способствует высвобождению ретикулоцитов из костного мозга в кровь. Образование эритропоэтина стимулируется при гипоксии тканей и нарушается при хронических заболеваниях почек.

Эпоэтин альфа (Эпокрин*, Эпрекс*)

- Рекомбинантный эритропоэтин человека, специфически стимулирует эритропоэз, активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда, повышает гемоглобин и гематокрит, улучшает кровоснабжение тканей и работу сердца. По своему составу, биологическим свойствам идентичен природному эритропоэтину человека. Биодоступность при подкожном введении — 25–40%. T½ при внутривенном введении — 5–6 ч, при подкожном — 16–24 ч. Назначают внутривенно, подкожно.

Показания: анемия при хронической почечной недостаточности, гемодиализе, ВИЧ-инфекции на фоне лечения зидовудином, цитостатической химиотерапии, у недоношенных новорожденных.

Побочные эффекты: гриппоподобные симптомы (лихорадочное состояние, головная боль, миалгия); аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, зуд); артериальная гипертензия, тромбоцитоз; местные реакции (гиперемия, жжение, болезненность в месте введения); снижение содержания ферритина в сыворотке, сывороточных показателей обмена железа; у больных уремией — гиперкалиемия и гиперфосфатемия.

Противопоказания: парциальная красноклеточная аплазия после ранее проведенной терапии каким-либо эритропоэтином, неконтролируемая АГ, невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии, инфаркт миокарда в течение 1 мес после события, нестабильная стенокардия или повышенный риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии, порфирия.

Эпоэтин бета (Рекормон*, Эпостим*)

Эпоэтин бета — β-(1-165)-эритропоэтин, гликопротеин, состоящий из 165 аминокислот, который, являясь митогенным фактором и гормоном дифференцировки, способствует образованию эритроцитов из частично детерминированных клеток-предшественников эритропоэза. Рекомбинантный, полученный методом генной инженерии, по своему аминокислотному и углеводному составу идентичен эритропоэтину человека. T½ при внутривенном введении — 4–12 ч, при подкожном введении — 13–28 ч.

Показания, побочные эффекты и противопоказания: см. «Эпоэтин альфа».

Препараты, применяемые преимущественно при гиперхромной анемии

Цианокобаламин (витамин B_{12}, кобамамид)

- Витамин B_{12} участвует в углеводном, белковом, липидном обмене. Повышает регенерацию тканей, нормализует кроветворение, функции печени и нервной системы, активирует свертывающую систему крови, понижает содержание холестерина в крови. В организме (преимущественно в печени) превращается в кофактор — кобамид, входящий в состав многочисленных ферментов, в том числе в состав редуктазы, восстанавливающей фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую. Кобамид участвует в переносе

метильных и других одноуглеродистых фрагментов и поэтому необходим для образования дезоксирибозы и ДНК, креатина, метионина — донора метильных групп, в синтезе липотропного фактора — холина, для превращения метилмалоновой кислоты в янтарную, входящую в состав миелина, для утилизации пропионовой кислоты. Способствует накоплению в эритроцитах соединений, содержащих сульфгидрильные группы, чем объясняется увеличение их толерантности к гемолизу.

- Всасывание происходит преимущественно в тонкой кишке. В подвздошной кишке соединяется со специальным внутренним фактором и становится недоступным для микроорганизмов кишечника; комплекс в стенке тонкой кишки передает витамин B_{12} на рецептор, который и транспортирует его в клетку (активность рецептора зависит от структуры и функции слизистой оболочки, поддерживаемой фолиевой кислотой, а также от наличия ионов Ca^{2+} и pH среды). В крови витамин B_{12} связывается с транскобаламинами I и II, которые транспортируют его в ткани. Депонирование происходит преимущественно в печени, из печени выводится с желчью в кишечник и снова всасывается. Выводится преимущественно почками. Назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Рис. 13.4. α-(5,6-Диметилбензимидазолил)кобамидцианид

Показания:

- Анемии, протекающие с дефицитом витамина B_{12} (болезнь Аддисона–Бирмера, алиментарная макроцитарная анемия и др.), в составе комплексной терапии анемий (в том числе железодефицитной, постгеморрагической, апластической).
- Хронический гепатит, цирроз печени, печеночная недостаточность, алкоголизм.
- Патология желудка и кишечника с нарушением всасывания витамина B_{12} (резекция части желудка, тонкой кишки, болезнь Крона, синдром мальабсорбции).

Побочные эффекты: возбуждение, кардиалгия, тахикардия, головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Противопоказания: тромбоэмболия, эритремия, эритроцитоз, беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Фолиевая кислота [витамин B_9 (B_c), Фолацин*]

Рис. 13.5. (2S)-2-[[4-[(2-Амино-4-оксо-1H-птеридин-6-ил)метиламино]бензоил]амино]пентандиовая кислота

- Участвует в обмене пуринов и пиримидинов, синтезе нуклеиновых кислот, метаболизме аминокислот (глицина, метионина и гистидина). После приема внутрь, соединяясь в желудке с внутренним фактором Кастла, всасывается в верхнем отделе ДПК. Почти полностью связывается с белками плазмы. Подвергается активированию в печени под воздействием фермента дигидрофолатредуктазы, превращаясь в тетрагидрофолиевую кислоту, необходимую для созревания мегалобластов и их трансформации в нормобласты. Максимальная концентрация в крови достигается через 30–60 мин. Выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов. Назначают внутрь.

Показания: лечение и профилактика всех видов анемии, обусловленной дефицитом фолиевой кислоты, в том числе при недостаточном ее поступлении с пищей, мальабсорбции, повышенной потребности (беременность, период лактации, гемолитическая анемия, гипертиреоз, эксфолиативный дерматит или хронические инфекции).

Побочные эффекты: тошнота, вздутие живота, горечь во рту, диарея; раздражительность, нарушение сна; аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции, глюкозо-галактазная мальабсорбция.

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЭРИТРОПОЭЗ

Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32 ($Na_2H^{32}PO_4$)

Терапевтическое радиофармацевтическое средство. Назначают внутривенно.

Механизм действия. Радиоактивный ^{32}P из $Na_2H^{32}PO_4$ накапливается в костномозговой ткани и нарушает образование эритроцитов. Применение препарата приводит к снижению числа эритроцитов и тромбоцитов.

Показания: лечение истинной полицитемии, тромбоцитемии, лейкемии и других неопластических гематологических нарушений.

Побочные эффекты: лейкемия у 2–15% больных в течение 10 лет.

Противопоказания: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, декомпенсация сердечной недостаточности, нарушения функций печени и почек, беременность, период грудного вскармливания.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

Классификация.

1. Производные пиримидина: диоксометилтетрагидропиримидин (Метилурацил♣), Пентоксил♣.
2. Производные тиазолидина: фенилкарбэтоксиметилтиазолидинкарбоновая кислота (лейкоген♣).
3. Рекомбинантные препараты колониестимулирующих факторов.
   А. Гранулоцитарно-макрофагального: молграмостим (Неостим♣), сарграмостим℘ (лейкин℘).
   Б. Гранулоцитарного: филграстим (Зарсио♣).
4. Препараты нуклеиновых кислот: натрия нуклеинат♣.

Показания: миелодиспластический синдром; лейкопении (связанные с инфекционными заболеваниями, в том числе с ВИЧ; возникшие в результате химиотерапии злокачественных новообразований; при рентгено- и лучевой терапии); агранулоцитарная ангина, алиментарно-токсическая алейкия, апластическая анемия; тромбоцитопения, лучевая болезнь, реконвалесценция (после тяжелых инфекций), язвенная болезнь желудка и ДПК (в составе комбинированной терапии), вялозаживающие раны, ожоги, переломы костей, гепатит, панкреатит.

Побочные эффекты: лихорадка, озноб, одышка, мышечно-скелетные боли, астения; тошнота, рвота, анорексия, диарея, головная боль, головокружение; сыпь, зуд, болезненность в месте введения.

Противопоказания: злокачественные новообразования костного мозга, лимфогранулематоз, аутоиммунные заболевания, беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Особенности отдельных препаратов

Диоксометилтетрагидропиримидин (Метилурацил♠)

Рис. 13.6. 2,4-Дигидрокси-6-метилпиримидин

Оказывает гемопоэтическое, лейкопоэтическое, иммуностимулирующее, противовоспалительное действие. Нормализуя нуклеиновый обмен, ускоряет процессы регенерации в ранах, рост и грануляционное созревание ткани и эпителизацию, стимулирует эритро- и лейкопоэз, клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Обладает анаболической активностью. Усиливает рост и размножение клеток, улучшая течение регенерации в поврежденных тканях, ускоряет заживление ран, язв, ожогов, повышает сопротивляемость организма инфекциям. При наружном применении обладает фотопротекторными свойствами. Назначают внутрь, местно, ректально.

Пентоксил♠

Рис. 13.7. 4-Метил-5-оксиметилурацил

- Производное пиримидина. В организме превращается в диоксометилтетрагидропиримидин, высвобождая при этом формальдегид, обладающий токсическими свойствами. Назначают внутрь.
- Обладает противовоспалительным действием, стимулирует регенеративные процессы в тканях, способствуя быстрому заживлению ран. Замедляет процесс дефосфорилирования уридинмонофосфата, ускоряется образование тимидинмонофосфата, который, в свою очередь, участвует в синтезе ДНК. Усиливает образование лейкоцитов, фагоцитов и макрофагов, нуклеиновых кислот, антител (иммуноглобулинов).

Фенилкарбэтоксиметилтиазолидинкарбоновая кислота (Лейкоген♠)

Рис. 13.8. 4-Карбокси-α-фенил-2-тиазолидинуксусной кислоты 2-этиловый эфир

Эффективен при заболеваниях, сопровождающихся лейкопенией. Применяют внутрь.

Молграмостим (Неостим♠)

- Рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Образуется штаммом *Escherichia coli*, несущим полученную с помощью генной инженерии плазмиду, содержащую ген гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека.

- Стимулирует рост гранулоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов, не влияя на рост В-лимфоцитов. Увеличивает содержание зрелых клеток и их функциональную активность — усиливает фагоцитоз, повышает цитотоксичность в отношении злокачественных клеток. Индуцирует формирование колониеобразующих единиц гранулоцитов и макрофагов. Способен усиливать экспрессию антигенов II класса HLA (главный комплекс гистосовместимости) на моноцитах и увеличивать продукцию антител. При миелодиспластических синдромах эффективно нормализует миелопоэз. Уменьшает время восстановления миелоидного кроветворения после трансплантации костного мозга у пациентов с острым лейкозом. После однократного введения эффект проявляется через 2–4 ч и достигает пика через 8–16 ч. T½ после внутривенного введения — 1–2 ч, после подкожного — 2–3 ч. Назначают внутривенно, подкожно.

Показания: нейтропения: сокращение продолжительности периода нейтропении у пациентов, готовящихся к трансплантации костного мозга; мобилизация периферических стволовых клеток (в том числе после миелосупрессивной терапии); тяжелые или рецидивирующие инфекции в последние 12 мес.

Дополнительные побочные эффекты: спленомегалия, гепатомегалия, артралгии, миалгии, остеопороз; повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы.

Дополнительные противопоказания: тяжелая врожденная нейтропения при аномальной цитогенетике (синдром Костманна), увеличение доз цитотоксических химиотерапевтических средств выше рекомендованных, печеночная и/или почечная недостаточность.

Филграстим (Зарсио♣)

- Рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Получают методом рекомбинантной ДНК-технологии. Взаимодействует с рецепторами на поверхности гемопоэтических клеток, стимулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и функциональную активацию. Увеличивает число циркулирующих в крови нейтрофилов с нормальной функциональной активностью. После окончания терапии число лейкоцитов возвращается к исходному уровню в течение 4 дней. T½ — около 3,5 ч. Назначают внутривенно, подкожно.
- **Показания, побочные эффекты, противопоказания:** см. «молграмостим».

Натрия нуклеинат♣

Натриевая соль нуклеиновой кислоты, получают гидролизом дрожжей с последующей очисткой. Обладает активностью поликлонального иммуностимулятора, регулируя миграцию Т-лимфоцитов и процессы кооперации Т- и В-лимфоцитов, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и продукцию факторов неспецифической защиты, ускоряет процессы регенерации тканей, стимулирует лейкопоэз. Назначают внутрь.

Показания: иммунодефицитные состояния; профилактика послеоперационных бактериальных осложнений и улучшение заживление ран; лейкопении

и агранулоцитоз, лимфоцитопении; нарушение фосфорного обмена (фосфатурия, рахит и др.); дистрофии и язвенные процессы.

Побочные действия: аллергические реакции.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания.

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ (ПРОТИВОБЛАСТОМНЫЕ СРЕДСТВА)

Классификация.

I. Алкилирующие соединения и препараты, аналогичные им по действию.

1. Хлорэтиламины — циклофосфамид (Циклофосфан♠, Эндоксан♠).
2. Производные нитрозомочевины — нитрозометилмочевина.
3. Соединения платины — цисплатин (Цисплатин-Тева♠, Кемоплат♠, Дисланор♠), оксалиплатин (Оксалиплатин-Эбеве♠).

II. Антиметаболиты.

1. Антагонисты фолиевой кислоты — метотрексат (Методжект♠).
2. Антагонисты пурина — меркаптопурин (Пури-Нетол♠).
3. Антагонисты пиримидина — фторурацил (5-Фторурацил-Эбеве♠), тегафур (Фторафур♠).

III. Препараты растительного происхождения.

1. Алкалоиды барвинка розового — винбластин, винкристин (Винкристина сульфат♠, Винкристин-Тева♠).
2. Алкалоиды безвременника великолепного — колхамин℘ (Демеколцин℘, Омаин℘, Колцемид℘, Демеколсин℘)

IV. Ферментный препарат — аспарагиназа (L-аспарагиназа♠).

1. Антагонисты эстрогенов (антиэстрогены) — тамоксифен (Тамоксифен гексал♠).

Показания: химиотерапия онкологических заболеваний (рак, лейкоз, лимфома и другие злокачественные опухоли).

Побочные эффекты:

- анорексия, стоматит, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, боль в желудке, геморрагический колит;
- астения, периферическая невропатия, аритмии;
- лейкопения, агранулоцитоз, лимфопения, нейтропения, апластическая анемия, тромбоцитопения, миелосупрессия;
- кровотечения и кровоизлияния;
- геморрагический цистит, уретрит, фиброз мочевого пузыря, атипия клеток мочевого пузыря; учащенное, болезненное или затрудненное мочеиспускание; гиперурикемия, нефропатия, отеки нижних конечностей, некроз почечных канальцев, аменорея, угнетение функции яичников, азооспермия;
- токсический гепатит, желтуха, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия и др.

Противопоказания: тяжелые нарушения функций почек, печени, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия, беременность, период грудного вскармливания.

Особенности отдельных препаратов

Циклофосфамид (Циклофосфан*, Эндоксан*)

- Обладает широким спектром противоопухолевой активности. Подавляет пролиферацию лимфоцитарных клонов (преимущественно B-лимфоцитов), участвующих в иммунном ответе.
- Биодоступность — 75%. Проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих алкилирующее действие. T½ — 3–12 ч. Выводится в основном почками в виде метаболитов и в неизмененном виде. Назначают внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Рис. 13.9. (RS)-N,N-бис(2-Хлорэтил)-1,3,2-оксазафосфоринан-2-амина-2-оксид

Механизм действия. Алкилирующие метаболиты связываются с нуклеофильными центрами белковых молекул, образуют поперечные сшивки между нитями ДНК и блокируют митоз опухолевых клеток.

Нитрозометилмочевина

- Производное нитрозомочевины, алкилирующее соединение. Фармакологическое действие — алкилирующее, иммунодепрессивное, противоопухолевое, цитостатическое.
- Быстро распределяется в тканях, проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени (денитрогенация, гидроксилирование). T½ — 24–72 ч. Выводится почками в течение 24 ч. Назначают внутривенно.

Рис. 13.10. 1-Метил-1-нитрозомочевина

Механизм действия. Взаимодействуя с нуклеофильными центрами белковых молекул, нарушает синтез ДНК и блокирует митоз. Вызывает обратимое угнетение кроветворения (лейкопению и тромбоцитопению).

Цисплатин (Цисплатин-Тева*, Кемоплат*, Диспланор*)

- Комплексный хлорид-аммиакат двухвалентной платины. Обладает иммуносупрессивными и радиосенсибилизирующими свойствами. Наиболее высокие концентрации достигаются в почках, печени и в предстательной железе.
- При повторных курсах терапии кумулирует (платина обнаруживается в тканях в течение 6 мес после лечения). Биотрансформация осуществляется путем быстрого неферментного превращения с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками. Назначают внутривенно.

Рис. 13.11. (SP-4-2)-Диаммин-дихлороплатина

Механизм действия. Обладает свойствами, сходными с таковыми бифункциональных алкилирующих агентов, образующих меж- и внутритяжевые сшивки

в ДНК, тем самым нарушая ее функции, что приводит к гибели клеток. При этом препарат не обладает циклической и фазовой специфичностью.

Рис. 13.12. [(1R,2R)-1,2-Циклогександиамин-N,N'][оксалато(2)-O,O']платина

Оксалиплатин (Оксалиплатин-Эбеве*)

Быстро распределяется в тканях. Выводится преимущественно почками (33% в течение 48 ч; около половины общей дозы — в течение 3 дней), незначительное количество – с желчью. Назначают внутривенно.

Механизм действия. Биотрансформируется с образованием активных метаболитов (дихлороплатина, монохлоромоноакваплатина и глутатион платина). Эти метаболиты взаимодействуют с нитями ДНК и ингибируют фазы репликации и транскрипции ДНК, что ведет к цитотоксическому и противоопухолевому эффектам.

Метотрексат (Методжект*)

Рис. 13.13. N-[4-[[(2,4-Диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-L-глутаминовая кислота (и в виде динатриевой соли)

Антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты. Наиболее чувствительны активно делящиеся клетки опухолей, костного мозга, эмбриона, слизистых оболочек полости рта, кишечника, мочевого пузыря. Биодоступность — 60%. Не проникает через ГЭБ. Секретируется в грудное молоко, проходит через плаценту (оказывает тератогенное действие на плод). T½ — 3–15 ч. Около 80–90% введенной дозы выводится почками в неизмененном виде и менее 10% — с желчью. Назначают внутрь, внуртимышечно, внутривенно, внутриартериально, интратекально.

Механизм действия. В клетке препарат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, оказывающих ингибирующее действие на фолатзависимые ферменты: дигидрофолатредуктазу, тимидилатсинтетазу. Подавляет синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз, в меньшей степени влияет на синтез РНК и белка. Обладает S-фазовой специфичностью, активен в отношении тканей с высокой пролиферативной активностью клеток, тормозит рост злокачественных новообразований.

Меркаптопурин (Пури-Нетол*)

- Конкурентный антагонист пуриновых оснований, S-фазоспецифичный препарат.
- Обладает канцерогенным, мутагенным, эмбриотоксичным действием. Биодоступность — 50%. Плохо проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени; распад происходит главным образом с участием ксантиноксидазы. Выводится почками в неизмененном виде (7–39%) и в виде метаболитов (тиомочевая кислота, образующаяся в результате прямого окисления с участием ксантиноксидазы, метилированные тиопурины). T½ — 90–130 мин. Назначают внутрь.

Рис. 13.14. 3,7-Дигидропурин-6-тион

Механизм действия. Конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазу, превращающую препарат в тиоинозиновую кислоту. Тиоинозиновая кислота ингибирует ряд реакций с участием инозиновой кислоты, включая превращение инозиновой кислоты в ксантиновую и адениловую кислоты через аденилсукцинат. В ходе метилирования тиоинозиновой кислоты образуется 6-метилтиоинозинат, блокирующий, наряду с самой тиоинозиновой кислотой, глутамин-5-фосфорибозилпирофосфат-амидо-трансферазу — первый фермент в синтезе пуриновых рибонуклеотидов; в результате нарушается митотический цикл (S-фаза), особенно в пролиферирующих клетках костного мозга и опухолей, тормозится рост злокачественных новообразований и проявляется цитотоксический эффект.

Фторурацил (5-Фторурацил-Эбеве*)

- Антиметаболит урацила. Биодоступность — 80%. Биотрансформируется и распределяется в быстропролиферирующих тканях (костном мозге, слизистой оболочке ЖКТ, опухолевых тканях), где наблюдается максимальная эффективность препарата. Хорошо проникает через ГЭБ. T½ препарата — 8–22 мин.
- Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — дигидро-5-фторурацила, T½ которого значительно больше, чем фторурацила, и неактивных метаболитов. Выводится преимущественно легкими в виде двуокиси углерода (60–80%). Около 7–20% препарата выводится почками в неизмененном виде. Назначают внутривенно.

Рис. 13.15. 5-Фтор-2,4 (1H, 3H)-пиримидиндион

Механизм действия. Подвергается метаболизму в 5-фтор-дезоксиуридин-монофосфат и 5-фторуридина трифосфат. 5-Фтор-дезоксиуридин-монофосфат — конкурентный ингибитор фермента тимидинсинтетазы, что ведет к блокированию синтеза ДНК. Блокирует реакцию метилирования дезоксиуридиновой кислоты и ее превращение в тимидиловую кислоту, что приводит к дефициту тимидина. Подавляет синтез РНК, путем включения 5-фторуридина трифосфата в ее структуру вместо уридина трифосфата. Это приводит к нарушению синтеза РНК и белка, угнетению деления клеток.

Тегафур (Фторафур♣)

- Менее токсичен и лучше переносится больными, чем фторурацил. При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ и обнаруживается в крови в течение 24 ч после однократного введения. Максимальная концентрация препарата в крови достигается в течение 4–6 ч после приема. Биодоступность – абсолютная. Обладает высокой липофильностью (в 200 раз выше, чем у фторурацила), проходит через биологические барьеры, в том числе ГЭБ.
- Метаболизируется в печени с образованием в основном фторурацила (5-Фторурацил-Эбеве♣). Биоактивация носит локальный характер в опухолевой ткани, отличающейся повышенным содержанием цитозольных гидролитических ферментов. Менее 15% внутривенно введенной дозы выводится почками в неизмененном виде. Назначают внутрь, внутривенно.

Рис. 13.16. 5-Фтор-1-(тетрагидро-2-фуранил)-2,4(1Н,3Н)-пиримидиндион (и в виде натриевой соли)

Механизм действия. В организме под воздействием тимидин- и уридинфосфорилазы гидролизуется с образованием фторурацила. Последний превращается в 5-фтордезоксиуридинмонофосфат — потенциальный ингибитор тимидилатсинтетазы. Блокирует тимидилатсинтетазу и синтез ДНК, внедряется в структуру РНК, делая ее дефектной, и ингибирует клеточную пролиферацию.

Винкристин (Винкристина сульфат♣, Винкристин-Тева♣)

Рис. 13.17. Метил-(3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-ацетокси-3a-этил-9-((5S,7R,9S)-5-этил-5-гидрокси-9-(метоксикарбонил)-1,4,5,6,7,8,9,10-октагидро-2Н-3,7-метано-азацикло-ундецино (5,4-b) индол-9-ил)-5-гидрокси-8-метокси-6-оксо-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-октагидро-1Н-индолизино(8,1-cd) карбазоло-5-карбоксилат сульфат

- Алкалоид барвинка розового (*Catharanthus roseus*). Быстро распределяется в тканях организма. Плохо проникает через ГЭБ.
- Метаболизируется в печени. Начальный, средний и конечный Т½ составляют 5 мин, 23 и 85 ч соответственно. Конечный Т½ может колебаться от 19 до 155 ч. Выводится в основном с желчью (70–80% в неизмененном виде), 10–20% — почками. Назначают внутривенно, внутриплеврально.

Механизм действия. Связывание с молекулами белка тубулина приводит к нарушению микротубулярного аппарата клеток и к разрыву митотического

веретена. Останавливается митоз на стадии метафазы, изменяется метаболизм аминокислот, цАМФ, глютатиона, активность кальмодулинзависимой Ca^{2+}-транспортной АТФазы, клеточное дыхание, биосинтез нуклеиновых кислот и липидов. Оказывает иммунодепрессивное воздействие.

Колхамин℘ (Демеколцин , Омаин , Колцемид℘, Демеколсин℘)

Рис. 13.18. (S)-6,7-Дигидро-1,2,3,10-тетраметокси-7-(метиламино)бензо/а/гептален-9-(5H)-он

Является одним из алкалоидов, выделенных из клубнелуковиц безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum Stev.*). Обладает антимитотической активностью, оказывает кариокластическое действие, угнетает лейко- и лимфопоэз. Назначают внутрь, местно.

Аспарагиназа (L-аспарагиназа*)

- Фермент, катализирующий расщепление аминокислоты аспарагина, необходимой для жизнедеятельности клеток. Максимум ее активности по подавлению пролиферации отмечается в постмитотической G_1-фазе клеточного цикла.
- Максимальная концентрация в плазме крови достигается при внутривенном введении в первые минуты, при внутримышечном введении — через 14–24 ч. Проникает в ретикуло-эндотелиальную систему и медленно расщепляется до неактивных веществ. T½ при внутривенном введении — 8–30 ч, при внутримышечном введении — 39–49 ч. В спинномозговой жидкости определяется менее 1% от введенной дозы. В моче препарат появляется только в следовых количествах. Назначают внутривенно, внутримышечно.

Механизм действия. Снижение уровня аспарагина в лейкемических опухолевых клетках, которые, в отличие от нормальных клеток, не способны синтезировать собственный аспарагин. В результате нарушается синтез белка, ДНК и РНК.

Тамоксифен (Тамоксифен гексал*)

- Нестероидный препарат из группы трифенилэтиленов, антиэстроген. Хорошо всасывается. Накапливается в печени, легких, головном мозге, поджелудочной железе, коже и костях.

- Метаболизируется в печени до активных метаболитов: N-дезметилтамоксифена и эндоксифена. Выведение из организма имеет двухфазный характер с начальным T½ от 7 до 14 ч и с последующим медленным терминальным T½ в течение 7 дней. Выводится преимущественно с желчью, в основном в виде метаболитов. Назначают внутрь.

Рис. 13.19. (Z)-2-[4-(1,2-Дифенил-1-бутенил)-фенокси]-N,N-диметилэтанамин (в виде цитрата)

Механизм действия. Конкурирует с эстрадиолом за места связывания с цитоплазматическими рецепторами эстрогена в тканях молочной железы, матки, влагалища, передней доли гипофиза и опухолях с высоким содержанием рецепторов эстрогена. Рецепторный комплекс тамоксифена не стимулирует синтез ДНК в ядре, а угнетает деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и их гибели.

14. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Группа ЛС, применяемых для ликвидации или предупреждения нарушений ритма сердечных сокращений различной этиологии.

Противоаритмическое действие хины было случайно замечено в 1912 г. одним из пациентов К. Венкебаха, а в 1918 г. было установлено, что наиболее эффективен из четырех изомеров хинина именно хинидин. Русский физиолог Глеб фон Анреп во время работы в Каире впервые заметил кардиоактивные свойства молекулы-предшественника амиодарона — келлина, на основе которого в 1961 г. синтезировали амиодарон. В этом же году синтезирован родоначальник группы антагонистов Ca^{2+} — верапамил. Благодаря Д. Блэку в 1968 г. с конвейера сошел первый β-АБ — пропранолол. За свое открытие и разработку в 1988 г. Блэк был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Флекаинид впервые был синтезирован в 1972 г. как новый представитель IC класса антиаритмических препаратов.

В 1987 г. Государственная премия присуждена Л.В. Розенштрауху, А.С. Сметневу, Е.П. Анюховскому и В.М. Чихиреву за создание лекарственных препаратов для профилактики и лечения аритмий [этмозин℘ и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин♠)]. Молекула ивабрадина была открыта исследовательской группой Сервье в 1992 г.

Аритмия (от греч. *a* — отрицательная частица, *rhytmos* — «ритм») — типовая форма патологии сердца, характеризующаяся нарушением частоты и периодичности генерации импульсов возбуждения и/или последовательности возбуждения предсердий и желудочков.

Формы нарушений ритма

Экстрасистолии — внеочередные сокращения миокарда предсердий или желудочков.

Тахиаритмии (суправентрикулярные и желудочковые тахикардии, фибрилляции/трепетания предсердий и желудочков, пароксизмальные нарушения ритма).

Брадиаритмии (синусовая брадикардия и блокады сердца).

Причины развития аритмий

- Кардиальные: ИБС, в том числе инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, приобретенные и врожденные пороки сердца, миокардиты, пролапс митрального клапана.
- Лекарственные: сердечные гликозиды, антиаритмические препараты (проаритмическое действие), диуретики, симпатомиметики.
- Электролитные нарушения: гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия и др.

- Токсические воздействия: курение, наркотические вещества (в том числе алкоголь), тиреотоксикоз, отравление атропином, ФОС и др.
- Идиопатические аритмии.

Анатомо-физиологические особенности проводящей системы сердца

Проводящая система сердца состоит из узлов, пучков и волокон, сформированных атипичными (специализированными) мышечными клетками (Р, Т. Пуркинье) (рис. 14.1). Клетки проводящей системы сердца обеспечивают возникновение возбуждения и проведение его к сократительным элементам предсердий и желудочков. Р-клетки способны генерировать электрические импульсы (обладают автоматизмом), почти лишены сократительных элементов. Т-клетки — переходные, располагаются между проводящими и сократительными кардиомиоцитами, обеспечивают взаимодействие между разными типами клеток (обладают проводимостью). Клетки (волокна) Пуркинье обладают автоматизмом в меньшей степени, чем Р-клетки, и очень быстро проводят возбуждение, обеспечивая его распространение по миокарду.

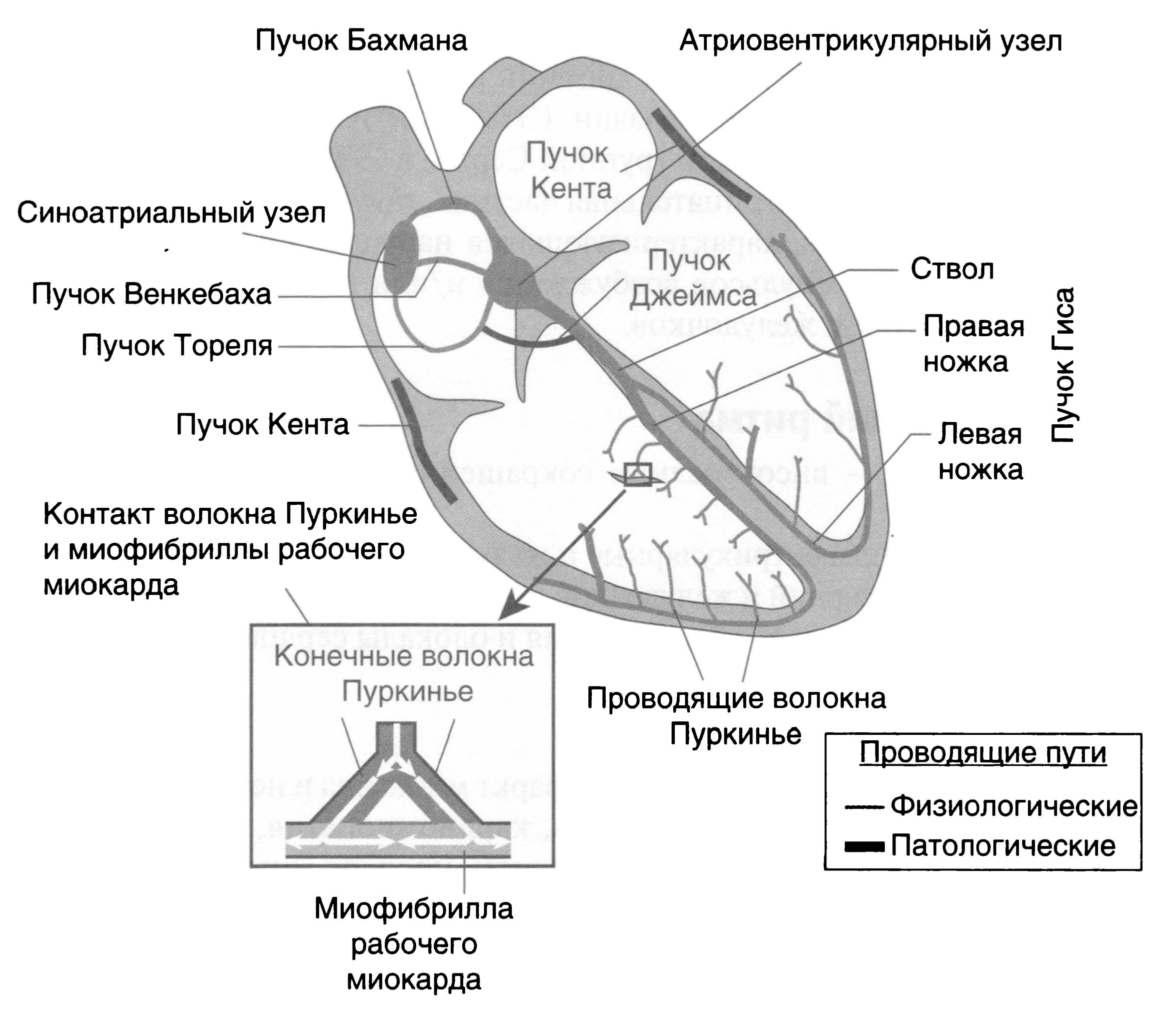


Рис. 14.1. Проводящая система сердца

Структура проводящей системы сердца

- Синусно-предсердный узел (Кейт–Флака, синоатриальный, синусовый) — расположен в месте впадения полых вен в правое предсердие и образован Р-клетками, которые посредством Т-клеток связаны между собой и сократительными кардиомиоцитами предсердий.
- Межузловые (интернодальные) пути в предсердиях Бахмана, Венкебаха, Тореля. Степень гистологической дифференциации этих структур от окружающих тканей миокарда у разных людей сильно вариирует.
- Предсердно-желудочковый узел (АВ, Ашоффа–Тавары) расположен в толще сердечной перегородки, на границе предсердий и желудочков, образован Р-клетками, клетками (волокнами) Пуркинье, Т-клетками.
- Пучок Гиса берет начало от предсердно-желудочкового узла и образует две ножки, заканчивающиеся тонкими волокнами Пуркинье, которые непосредственно контактируют с рабочими клетками миокарда. Основу пучка составляют клетки Пуркинье, связанные с сократительными кардиомиоцитами посредством Т-клеток.

Функции сердца

Автоматизм — способность сердца генерировать импульсы возбуждения (в норме спонтанная генерация ПД производится Р-клетками СА-узла).

Возбудимость — способность высокодифференцированных тканей отвечать на действие раздражителя возбуждением и появлением ПД.

Проводимость — способность ткани проводить возбуждение с одного участка на другой [ПД от Р-клеток распространяются по проводящей системе предсердий, АВ-узлу и внутрижелудочковой системе волокон Гиса–Пуркинье (в направлении от эндокарда к эпикарду)].

Сократимость — способность сердца сокращаться под влиянием импульсов.

Потенциал действия проводящей системы сердца

ПД, генерируемый волокнами Пуркинье, состоит из следующих фаз.

Фаза 0 — фаза быстрой деполяризации клеточной мембраны, вызванная входящим током ионов Na^+ через быстрые натриевые каналы. Скорость нулевой фазы определяет проводимость кардиомиоцитов. Чем короче фаза 0, тем выше скорость распространения импульса по волокнам Пуркинье.

Фаза 1 — фаза ранней реполяризации обусловлена выходом ионов K^+ из клетки по электрохимическому градиенту через открытые калиевые каналы.

Фаза 2 — фаза плато, связана с медленным входом ионов Ca^{2+} в клетку, что в определенный период замедляет процесс реполяризации. Эта фаза завершается закрытием кальциевых каналов.

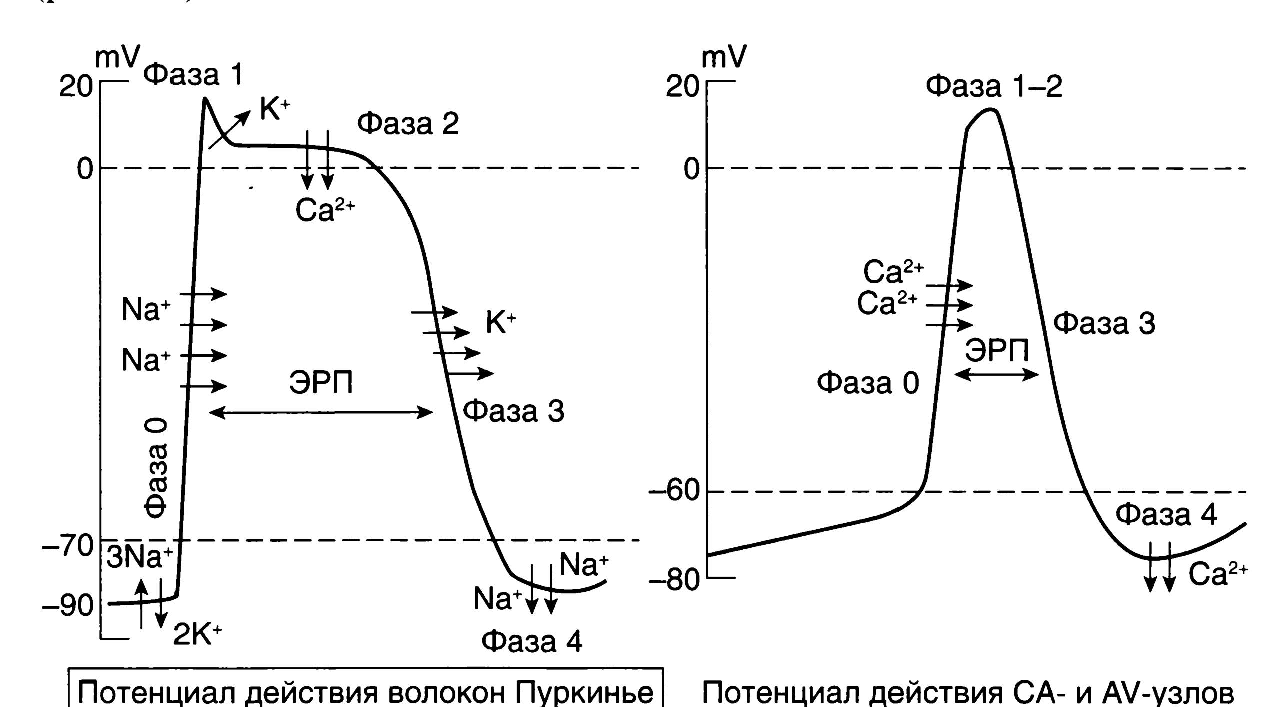
Фаза 3 — фаза поздней реполяризации, вызванной выходом ионов K^+ из клетки. Во время этой фазы потенциал клеточной мембраны достигает исходного уровня — потенциала покоя (–90 мВ — в волокнах Пуркинье).

В период между фазой 0 до окончания фазы 2 и в начальный период фазы 3 клетки не отвечают на возбуждающие стимулы. В этот отрезок времени даже достаточно сильный стимул не вызывает распространение возбуждения. Период, в течение которого не удается вызвать распространяющееся возбуждение, определяют как эффективный рефрактерный период (ЭРП). Величина ЭРП зависит от продолжительности ПД и поэтому определяется скоростью фазы 3 (скоростью реполяризации).

Фаза 4 — фаза медленной диастолической деполяризации. Для клеток — водителей ритма — в эту фазу характерна медленная спонтанная деполяризация, которая вызвана медленно нарастающим входящим натриевым током (и лишь в незначительной степени входящим кальциевым током) и постепенным уменьшением выходящего калиевого тока. В результате мембранный потенциал постепенно достигает порогового уровня. От скорости медленной диастолической (спонтанной) деполяризации зависит автоматизм (чем выше скорость деполяризации, тем выше автоматизм).

Между ПД, генерируемыми в волокнах Пуркинье, СА- и АВ-узлах, существуют определенные различия.

В СА-узле деполяризация мембраны в фазу 0 и фазу 4 связана с входом в кардиомиоциты ионов Ca^{2+}. В АВ-узле деполяризация мембраны в фазу 0 и фазу 4 ПД вызывается входом в клетку как ионов Ca^{2+}, так и ионов Na^{+} (рис. 14.2).

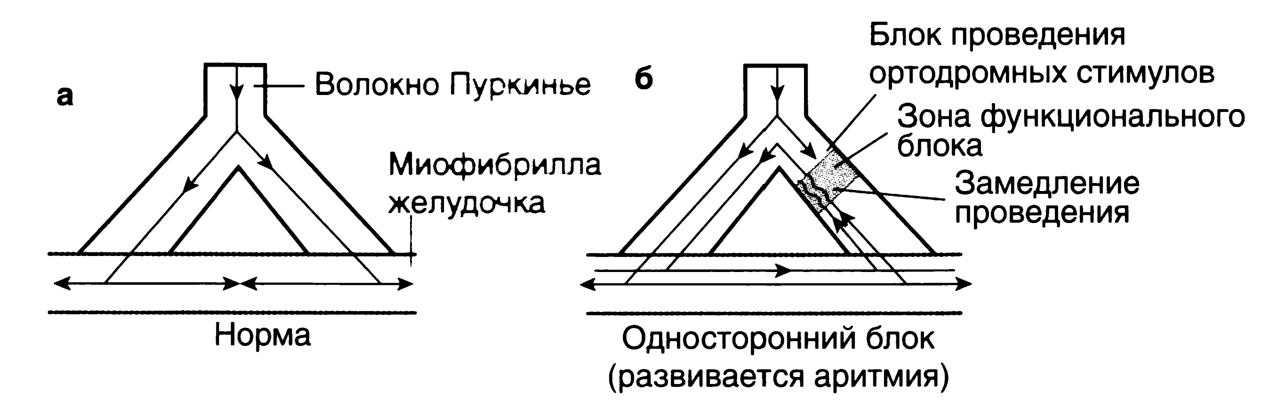


- Фаза 0 — Быстрая деполяризация (проводимость и возбудимость).
- Фаза 1 — Реполяризация.
- Фаза 2 — Плато.
- Фаза 3 — Реполяризация (длительность потенциала действия).
- Фаза 4 — Медленная диастолическая деполяризация (автоматизм).

Рис. 14.2. Механизм возникновения потенциала действия

Механизмы развития аритмий обусловлены следующими причинами.

1. Изменением функционального состояния миокарда и проводящей системы. *Патологические изменения автоматизма* проявляются нарушением генерации импульсов в СА-узле либо возникновением эктопических водителей ритма. Электрофизиологически появление эктопических водителей ритма и увеличение частоты разрядов могут быть связаны с увеличением скорости диастолической деполяризации (фаза 4), снижением потенциала покоя мембраны (максимального диастолического потенциала; потенциал становится менее электроотрицательным) и снижением порога ПД (порог становится более электроотрицательным). *Нарушения проводимости* проявляются в разных степенях блока проведения по проводящей системе сердца. О проводимости судят по скорости нарастания амплитуды ПД (фаза 0). При снижении проводимости скорость систолической деполяризации (фазы 0) уменьшается (максимальное значение ПД достигается более медленно). Функциональный блок проведения может быть односторонним. В этом случае аритмии развиваются по механизму повторного входа (или возврата возбуждения) (рис. 14.3). Таким путем могут возникать аритмии и в предсердиях, и в желудочках.



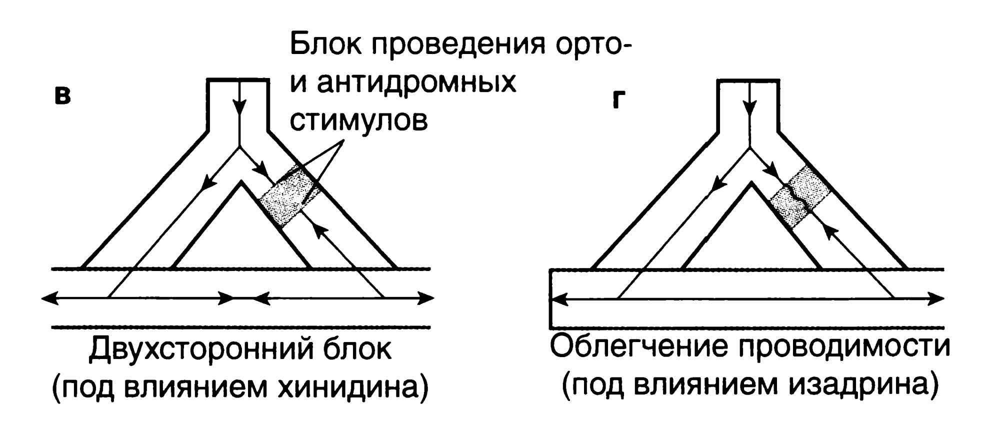


Рис. 14.3. Развитие аритмии по механизму повторного входа (Харкевич Д.А., 2021)

Для развития аритмий важное значение имеет величина ЭРП (рис. 14.2). При его уменьшении возможность экстрасистол и проведения более частых стимулов повышается. Это часто сопровождается укорочением фазы реполяризации (фаз 2 и 3) и, соответственно, длительности ПД.

2. Нарушением тонуса адренергической и холинергической иннервации сердца. Стимуляция β_1-АР сердца ускоряет диастолическую деполяризацию (фаза 4), что приводит к учащению ритма (рис. 14.2). Проводимость в СА- и АВ-узлах улучшается. Укорачиваются реполяризация и продолжительность ПД. Все это способствует развитию аритмий. Важное значение имеют циркулирующие в крови катехоламины, избыточные концентрации которых могут вызывать аритмии. Нарушения ритма возникают и при сенсибилизации АР сердца к катехоламинам (например, при гипертиреозе). Холинергическая иннервация (АХ) оказывает на многие параметры противоположное влияние. Так, автоматизм СА- и АВ-узлов снижается, и ритм сердечных сокращений урежается. Проводимость в АВ-узле ухудшается, его ЭРП удлиняется, может развиться АВ-блок.

Группы препаратов по применению.

I. Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолиях.
- Блокаторы натриевых каналов.
- Блокаторы кальциевых каналов.
- Блокаторы калиевых каналов.
- Брадикардические средства.
- β-АБ.
- Разные средства.

II. Средства, применяемые при брадиаритмиях и нарушениях проводимости.
- М-ХБ.
- β-АМ.

Классификация по Воген-Вильямсу.

- I группа — блокаторы натриевых каналов.
  - Подгруппа IA (хинидин и хинидиноподобные средства).
    - Хинидин (хинидина сульфат℘).
    - Прокаинамид (Новокаинамид♠).
    - Дизопирамид (ритмилен℘).
    - Аймалин (гилуритмал℘).
  - Подгруппа IB.
    - Лидокаин (ксикаин℘).
    - Фенитоин (Дифенин♠).
  - Подгруппа IC.
    - Флекаинида ацетат℘ (тамбокор℘)
    - Пропафенон (Ритмонорм♠, Пропанорм♠).
    - Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин♠).
    - Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин♠).
- II группа — средства, угнетающие адренергические влияния на сердце (β-АБ).

  А. Неселективные β-АБ: пропранолол (Анаприлин♠, Обзидан♠, Индерал♠).

  Б. Кардиоселективные β-АБ.
    - Атенолол (Атенова♠).
    - Метопролол (Беталок♠).
    - Бетаксолол (Локрен♠).
    - Бисопролол (Конкор♠).

- III группа — средства, увеличивающие длительность процесса реполяризации и удлиняющие ПД.
  - Амиодарон (Кордарон♠).
  - Соталол (Сотагексал♠).
- IV группа — средства, блокирующие кальциевые каналы.
  - Верапамил (Изоптин СР 240♠, финоптин℘).
  - Дилтиазем (Кардил♠, дилзем℘).
- V группа — избирательные брадикардические средства: ивабрадин (Кораксан♠).
- VI группа — разные средства:
  - Дигоксин.
  - Препараты калия и магния.
  - Аденозин.

Классификация по направленности и механизму действия.

I. Средства, блокирующие преимущественно ионные каналы кардиомиоцитов (проводящей системы сердца и сократительного миокарда).

1. Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства, группа I).
   - Подгруппа IA (хинидин и хинидиноподобные средства).
     - Хинидин (хинидина сульфат℘).
     - Прокаинамид (Новокаинамид♠).
     - Дизопиромид (ритмилен℘).
     - Аймалин (гилуритмал℘).
   - Подгруппа IB.
     - Лидокаин (ксикаин℘).
     - Фенитоин (Дифенин♠).
   - Подгруппа IC.
     - Флекаинида ацетат℘ (тамбокор℘)
     - Пропафенон (Ритмонорм♠, Пропанорм♠).
     - Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин♠).
     - Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин♠).
2. Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа (группа IV).
   - Верапамил (Изоптин СР 240♠, финоптин℘).
   - Дилтиазем (Кардил♠, дилзем℘).
3. Средства, блокирующие калиевые каналы (средства, увеличивающие продолжительность реполяризации и, соответственно, ПД; группа III).
   - Амиодарон (Кордарон♠).
   - Соталол (Сотогексал♠).
4. Средства, избирательно блокирующие Na^+/K^+ входящий ток (If) синусового узла (брадикардические средства, группа V).
   - Ивабрадин (Кораксан♠).

II. Средства, влияющие преимущественно на рецепторы эфферентной иннервации сердца.

1. Средства, ослабляющие адренергические влияния (группа II).

А. Неселективные β-АБ.
- Пропранолол (Анаприлин♠, Обзидан♠, Индерал♠).

Б. Кардиоселективные β-АБ (блокируют β_1-рецепторы).
- Атенолол (Атенова♠).
- Метопролол (Беталок♠).
- Бетаксолол (Локрен♠).
- Бисопролол (Конкор♠).

2. Средства, усиливающие адренергические влияния (β-АМ).
   – Изопреналин (изадрин℘).
3. Средства, ослабляющие холинергические влияния (М-ХБ).
   – Атропин (Атропина сульфат♠).

III. Разные средства, обладающие антиаритмической активностью.

А. Препараты калия и магния.
– Калия хлорид.
– Калия и магния аспарагинат (Панангин♠, Аспаркам♠).

Б. Сердечные гликозиды.
– Дигоксин.

В. Аденозин (Аденокор♠).

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ИОННЫЕ КАНАЛЫ КАРДИОМИОЦИТОВ (ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА И СОКРАТИТЕЛЬНОГО МИОКАРДА)

Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства, I группа)

Подгруппа IA

Механизм действия (рис. 14.4, 14.5).
- Замедляют спонтанную деполяризацию в фазе 4 (блокируют открытые натриевые каналы).
- Подавляют нарастание ПД в фазе 0.
- Удлиняют ЭРП, блокируя калиевые каналы в фазах 2 и 3 реполяризации.
- Повышают порог ранней следовой деполяризации.

Основные изменения электрофизиологических параметров.
- Снижают автоматизм (в волокнах Пуркинье).
- Замедляют проводимость.
- Пролонгируют реполяризацию и увеличивают ЭРП.

Показания: наджелудочковые и желудочковые экстрасистолии, предсердная тахикардия, АВ-тахикардия, пароксизмы мерцания и трепетание предсердий.

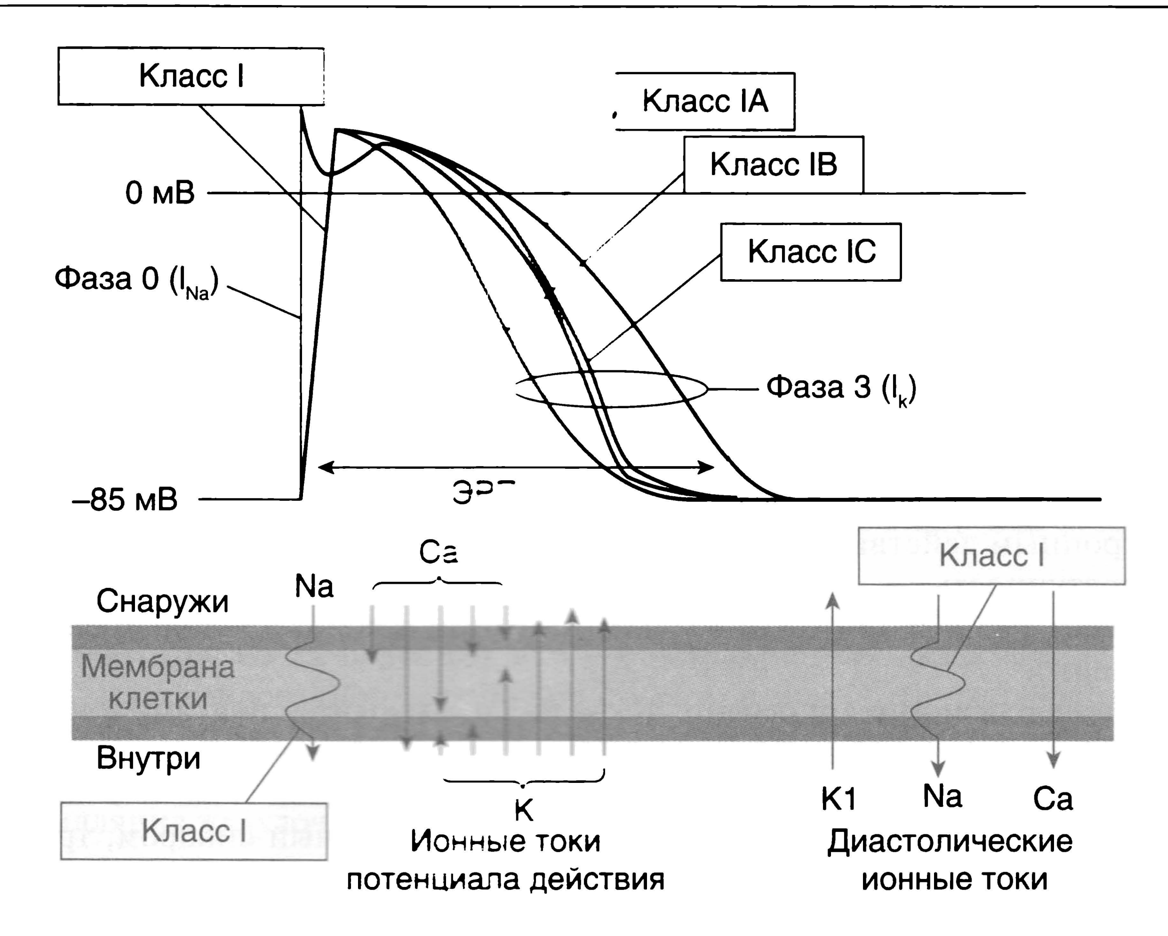


Рис. 14.4. Механизм действия антиаритмических препаратов группы I

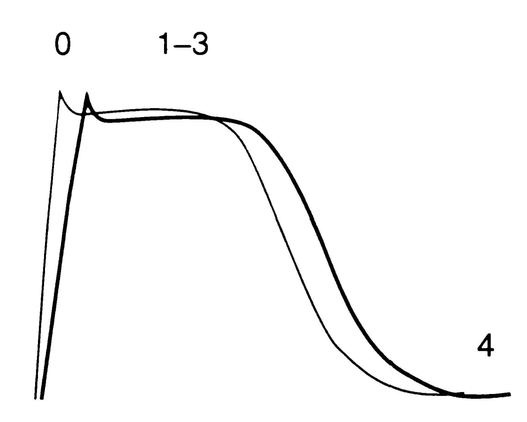


Рис. 14.5. Механизм действия препаратов подгруппы IA. Тонкая линия — потенциал действия в норме. Жирная линия — изменения под влиянием антиаритмических средств подгруппы IA

Побочные эффекты: снижение АВ-проводимости (развитие АВ-блокад), снижение сократимости миокарда, гипотония, атропиноподобные эффекты, аритмогенное действие (часто проявляется в виде аритмии по типу «пируэт»), аллергические реакции.

Противопоказания: внутрисердечные блокады (СА, АВ, внутрижелудочковые), удлинение интервала *QT*, желудочковая тахикардия по типу «пируэт», инфаркт миокарда (острая стадия), гипотония, тяжелые формы хронической сердечной недостаточности, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы.

Рис. 14.6. (8R,9S)-6-Метоксицинхонан-9-ол (в виде сульфата)

Особенности отдельных препаратов

Хинидин (хинидина сульфат℘) — с 2012 г. исключен из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. По состоянию на 2013 г. регистрация в России аннулирована. Изучается как эталонный препарат группы.

- Алкалоид коры хинного дерева (является правовращающим изомером хинина). Действует на все отделы сердца. Угнетает передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце (за счет М-холиноблокирующих свойств). Снижает ОПСС (блок α-АР). Обладает отрицательным инотропным действием. При приеме внутрь полностью всасывается. Биодоступность — 70–80%. Противоаритмическое действие наступает через 1–3 ч и длится 6–8 ч или 12 ч (при приеме пролонгированных форм).
- Метаболизируется в печени. Т½ — 6–7 ч, выводится почками в неизмененной форме и в виде активных метаболитов. Назначают внутрь.

Дополнительные побочные эффекты: хинидиновый шок (тяжелые нарушения ритма желудочков, асистолия), волчаночноподобный синдром, тромбоцитопеническая пурпура, идиосинкразия, звон в ушах, головная боль.

Прокаинамид (Новокаинамид◆)

Рис. 14.7. 4-Амино-N-[2-(диэтиламино)этил]бензамид (в виде гидрохлорида)

- По химическому строению близок к новокаину (вместо эфирной группы содержит амидную группу). В меньшей степени, чем хинидин, снижает сократимость миокарда, обладает ваголитической активностью. Нет α-адреноблокирующего эффекта. Снижает артериальное и венозное давление, может вызывать ортостатический коллапс (умеренный ганглиоблокирующий эффект). Быстро и полностью всасывается. Биодоступность — 85%. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — N-ацетилпрокаинамида, имеет эффект первого прохождения через печень. Т½ — 3–5 ч, выводится почками (50–60% в неизмененном виде) и с желчью. Назначают внутрь каждые 3–6 ч, внутримышечно, внутривенно (купирование пароксизмов).

Дополнительные показания: пароксизмальная желудочковая тахикардия.

Дополнительные побочные эффекты: при длительном применении — волчаночноподобный синдром (у 30% больных).

Дизопирамид (ритмилен®)

- По эффективности сходен с хинидином. При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается. Биодоступность — 80%. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Обладает отрицательным инотропным и выраженным М-холиноблокирующим действием, повышает тонус коронарных сосудов.
- Метаболизируется в печени при участии изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Главный метаболит — моно-N-деалкилированный дизопирамид, который обладает некоторой антиаритмической и холинолитической активностью. T½ — 4–10 ч. Выводится почками (около 50% —в неизмененном виде, 20% — в виде N-деалкилированного метаболита и 10% — в виде других метаболитов) и с желчью (около 20%). Назначают внутрь 4 раза в сутки, внутривенно.

Рис. 14.8. α-[2-[бис(1-Метилэтил) амино]этил]-α-фенил-2-пиридинацетамид (в виде фосфата)

Дополнительные показания: пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Подгруппа IB

Механизм действия (рис. 14.4, рис. 14.9).

- Замедляют спонтанную деполяризацию в фазе 4 (блокируют инактивированные и открытые натриевые каналы).
- Не изменяют (лидокаин) или ускоряют (фенитоин) нарастание деполяризации в фазе 0.
- Укорачивают ЭРП, повышая выход ионов K^+ в фазах 2 и 3.
- Прекращают циркуляцию волны возбуждения, так как устраняют зону функционального блока в основном проводящем пути.
- Оказывают преимущественное влияние на желудочки (известно, что в желудочках ПД имеет большую продолжительность, реполяризация протекает медленно, поэтому натриевые каналы длительно открыты и инактивированы).

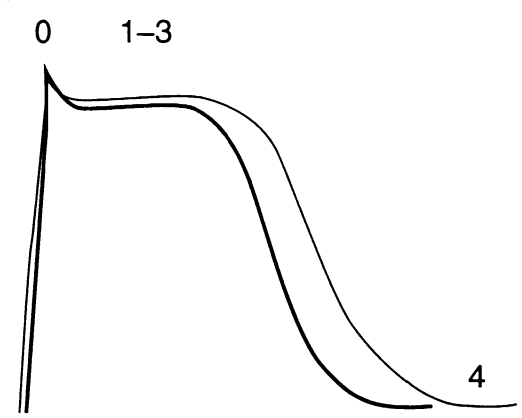


Рис. 14.9. Механизм действия препаратов подгруппы IB. Тонкая линия — потенциал действия в норме. Жирная линия — изменения потенциала действия под влиянием антиаритмических средств подгруппы IB

Основные изменения электрофизиологических параметров.

- Снижают автоматизм (в волокнах Пуркинье).
- Незначительно влияют на проводимость.
- Ускоряют реполяризацию и укорачивают ЭРП.

Особенности отдельных препаратов

Рис. 14.10. 2-(Диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил) ацетамид

Лидокаин (ксикаин℘)

- Оказывает антиаритмическое и местноанестезирующее действие. Нет кардиодепрессивного действия (не влияет на сократимость), ваголитического эффекта. Легко проходит через гистогематические барьеры. Экскретируется в грудное молоко. Действует быстро и кратковременно (продолжительность действия при однократном введении — 10–20 мин).
- Метаболизируется в печени, около 90% введенной дозы подвергается N-дезалкилированию с образованием моноэтилглицинксилидида и глицинксилида. T½ после внутривенного болюсного введения — 1,5–2,0 ч, при длительных внутривенных инфузиях — до 3 ч и более. Метаболиты выводятся почками, содержание неизменного лидокаина в моче не превышает 10%. Вводят парентерально (внутривенно — неотложная терапия желудочковой тахикардии и экстрасистолии, внутримышечно — профилактика фибрилляции желудочков при инфаркте миокарда и гликозидной интоксикации).

Показания: желудочковая экстрасистолия и тахикардия (в том числе на фоне гликозидной интоксикации), фибрилляция желудочков при остром инфаркте миокарда, все виды местной анестезии.

Побочные эффекты: сонливость, спутанность сознания, судорожные реакции, артериальная гипотония, снижение АВ-проводимости.

Противопоказания: слабость синусового узла, АВ-блокады, брадикардии, кардиогенный шок, миастении, наличие в анамнезе эпилептиформных судорог, вызванных препаратом.

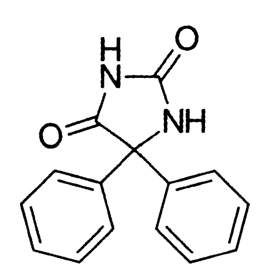


Рис. 14.11. 5,5-Дифенил-2,4-имидазолидиндион (в виде натриевой соли)

Фенитоин (Дифенин♠)

- По действию сходен с лидокаином. Обладает антиаритмической и противосудорожной активностью. На сократительную активность миокарда и АД выраженного действия не оказывает. Биодоступность — меньше 50%. Проникает через гистогематические барьеры. Оказывает центральное действие — уменьшает адренергические влияния на сердце, что усиливает лечебный эффект при тахиаритмиях. Действует продолжительно, может кумулировать.
- Метаболизируется в печени путем глюкуронирования до неактивных метаболитов (основной метаболит — 5-(р-гидроксифенил)-5-фенилгидантоин). T½ при внутривенном введении — 9–14 ч, после перорального приема — 22–28 ч, выводится почками — 35–60%, с желчью — 40–65%. Вводят внутрь 2–3 раза в сутки, внутривенно.

Показания: желудочковые аритмии, эпилепсия с парциальными припадками.

Побочные эффекты: гипотензия (при внутривенном введении); атаксия, нистагм, диплопия, гиперпластический гингивит (гиперплазия десен).

Противопоказания: сердечная недостаточность, синдром Морганьи—Адамса—Стокса, АВ-блокада II—III степени, синоаурикулярная блокада, заболевания почек, печени, беременность и период грудного вскармливания.

Подгруппа IC

Механизм действия (рис. 14.4, рис. 14.12).

- Блокируют натриевые канала.
- Замедляют деполяризацию (фаза 0).
- Реполяризацию не изменяют (фазы 1—3).
- Замедление проведения в миокарде предсердий, желудочков и проводящей системе (значительное!).

Основные изменения электрофизиологических параметров.

- Снижают автоматизм (в волокнах Пуркинье).
- Значительно угнетают проводимость.
- Мало влияют на реполяризацию и ЭРП.

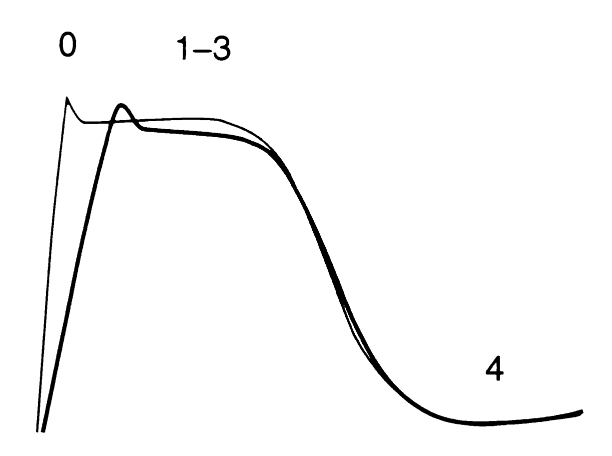


Рис. 14.12. Механизм действия препаратов подгруппы IC. Тонкая линия — потенциал действия в норме. Жирная линия — изменения потенциала действия под влиянием антиаритмических средств подгруппы IC

Показания: наджелудочковые и желудочковых экстрасистолии, тахиаритмии, рефрактерные к действию других антиаритмических средств.

Побочные эффекты: аритмогенное действие, остановка синусового узла, АВ-блокада, нарушение внутрижелудочковой проводимости, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (кардиодепрессия).

Противопоказания: слабость синусового узла, СА-блокада II степени, АВ-блокада II—III степени, блокада внутрижелудочковой проводящей системы, синдром удлиненного интервала *QT*, тяжелая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, постинфарктный кардиосклероз, нарушения функций печени и почек.

Особенности отдельных препаратов

Флекаинида ацетат (тамбокор℗)

Рис. 14.13. (RS)-N-(Пиперидин-2-илметил)-2, 5-бис(2,2,2-трифторэтокси)бензамид

- Структурно близок к прокаинамиду. Обладает антиаритмическим и местноанестезирующим действием. Хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность — около 85%. Проникает через плацентарный барьер и выводится с грудным молоком. Значительно снижает сократимость миокарда.
- Метаболизируется в печени с образованием метаболитов, T½ составляет 7–23 ч, выводится преимущественно почками. Назначают внутрь 2 раза в сутки, внутривенно.

Пропафенон (Ритмонорм♠, Пропанорм♠)

Рис. 14.14. 1-{2-[2-Гидрокси-3-(пропиламино)пропокси]фенил}-3-фенилпропан-1-он

- Дополнительно блокирует β-АР и незначительно — кальциевые каналы. Биодоступность варьирует от 3 до 40% ввиду пресистемного метаболизма. Действие начинается через 30 мин после приема внутрь, достигает максимума через 2–3 ч и длится 8–12 ч.
- Метаболизируется в печени с образованием 11 метаболитов, из них метаболически активны — 5-гидроксипропафенон и N-депропилпропафенон, которые обладают сопоставимой с пропафеноном антиаритмической активностью. Выделяют группы пациентов с быстрым (90%) и медленным (10%) метаболизмом. T½ для первой группы равно 5,5 ч, а для второй —

17,2 ч. Различия в скорости метаболизма генетически обусловлены. Выводится почками — 38% в виде метаболитов, 1% — в неизмененном виде; с желчью — 53% в виде метаболитов. Назначают внутрь в начале терапии каждые 8 ч с увеличением дозы каждые 3–4 дня и переходом на 2–3-кратный прием, внутривенно.

Дополнительные побочные эффекты: бронхоспазм, тошнота, рвота, запор, волчаночноподобный синдром.

Дополнительные противопоказания: обструктивные заболевания легких.

Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин♠)

Рис. 14.15. 10-(3-диэтиламинопропионил)-2-(этоксикарбониламино)фенотиазин (в виде гидрохлорида)

- Препарат блокирует натриевые и кальциевые каналы. Оказывает отрицательное инотропное действие. Обладает местноанестезирующей и спазмолитической активностью. Умеренный атропиноподобный эффект. При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность — 40%. Антиаритмический эффект развивается в течение 1–2 дней.
- Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, T½ — 2 ч, выводится почками в виде метаболитов. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, внутривенно.

Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин♠)

- Гидробромид алкалоида борца белоустого. Оказывает умеренное спазмолитическое, коронарорасширяющее, М-холиноблокирующее, местноанестезирующее и седативное действие. Проникает через ГЭБ. Практически не вызывает отрицательного инотропного и гипотензивного эффекта. Биодоступность составляет 40%, так как препарат подвергается интенсивной пресистемной биотрансформации. Эффект развивается через 40–60 мин, достигает максимума через 4–5 ч и продолжается 8 ч и более. При внутривенном введении антиаритмическое действие проявляется через 15–20 мин и длится 6–8 ч (максимальное действие — через 2 ч). Имеет малую широту терапевтического действия.
- Метаболизируется в печени, T½ — 1,0–1,2 ч, выводится почками. Назначают внутрь каждые 6–8 ч.

Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа (группа IV)

Механизм противоаритмического действия

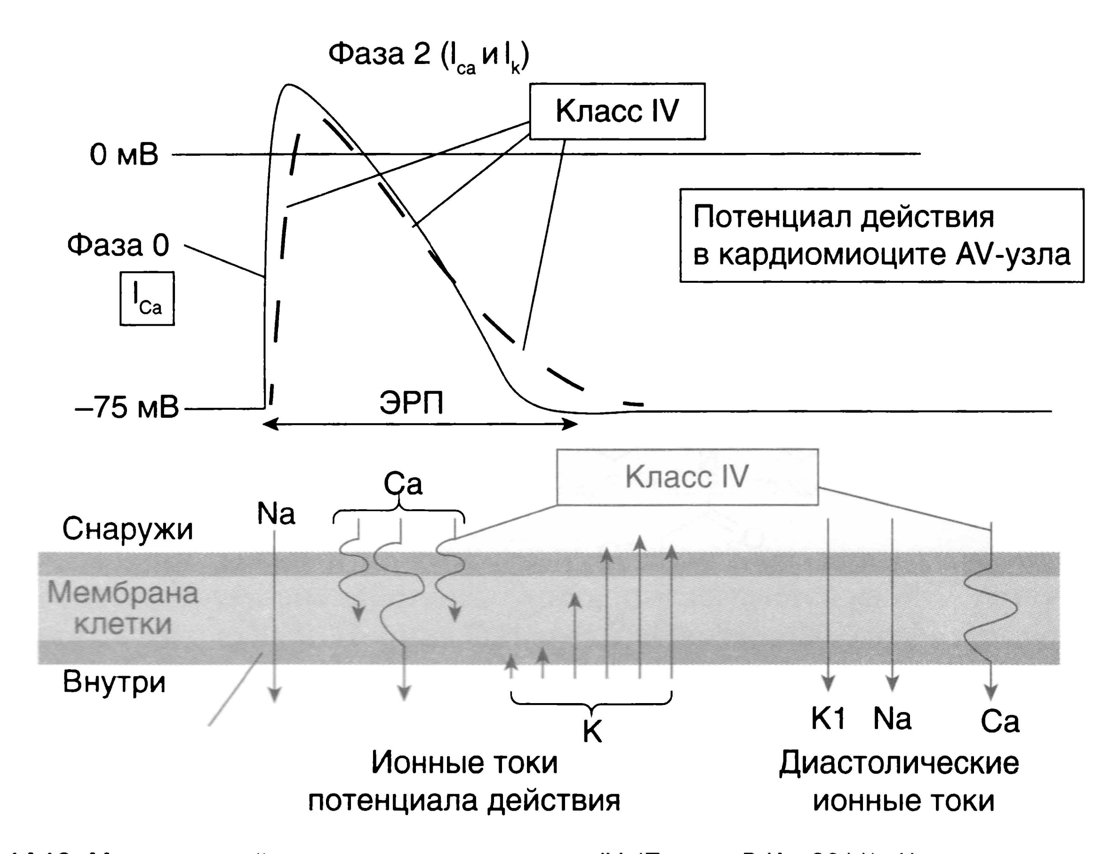


Рис. 14.16. Механизм действия препаратов группы IV (Петров В.И., 2011). Черная линия — нормальный потенциал действия. Пунктирная линия — изменения потенциала действия под влиянием антиаритмических средств группы IV

Блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа в мембранах кардиомиоцитов (рис. 14.16).

- Замедляют развитие ПД в синусовом и АВ-узлах (фаза 0).
- Удлиняют ЭРП, нарушая вход ионов Ca^{2+} в фазе 2 реполяризации.
- Повышают порог поздней следовой деполяризации.
- Препятствуют циркуляции волны возбуждения в АВ-узле.

Основные изменения электрофизиологических параметров.

- Снижают автоматизм в СА-узле.
- Значительно снижают проводимость.
- Увеличивают ЭРП (в АВ-узле).

Групповые особенности.

- Отличаются по преимущественному действию на сердце и кровеносные сосуды.
  - **Фенилалкиламины (**верапамил и др.) в большей степени блокируют кальциевые каналы кардиомиоцитов.
  - **Дигидропиридины** (нифедипин, амлодипин и др.) в основном блокируют кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов.
  - **Бензотиазепины** (дилтиазем) в равной степени действуют на сердце и на сосуды.

В качестве противоаритмических средств применяют фенилалкиламины, в основном верапамил и реже бензотиазепины — дилтиазем. Обладают антиаритмическим, антиангинальным, антигипертензивным действием. Не назначают одновременно с β-АБ (в связи с возможной суммацией влияния на проводимость и сократимость сердца) и сердечными гликозидами (увеличивает их концентрацию в крови).

Показания: лечение и профилактика наджелудочковых аритмий (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мерцание и трепетание предсердий, экстрасистолии), стенокардия напряжения и Принцметала, АГ.

Побочные эффекты: брадикардия, СА- и АВ-блокады, гиперемия кожи лица, повышенная утомляемость, развитие периферических отеков (местная артериальная вазодилатация, но нет достаточного венозного оттока), запоры атонического характера, гипотензия, сердечная недостаточность.

Противопоказания: синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) с антидромной желудочковой тахикардией, брадикардия, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II–III степени, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, выраженное нарушение сократительной функции левого желудочка.

Особенности отдельных препаратов

Верапамил (феноптин℘, Изоптин СР 240*)

Рис. 14.17. α-[3-[[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]метиламино]пропил]-3,4-диметокси-α-(1-метилэтил)бензолацетонитрил (в виде гидрохлорида)

- Уменьшает потребность миокарда в кислороде, оказывает вазодилатирующее, отрицательное ино- и хронотропное действие. Хорошо всасывается при приеме внутрь. Проникает в грудное молоко, проходит через плаценту. Биодоступность — 20–35%, что обусловлено выраженным эффектом первичного прохождения через печень. При повторном применении увеличивается приблизительно в 2 раза. При внутривенном введении начало антиаритмического действия через 1–5 мин, длительность — 2 ч.
- Метаболизируется в печени путем N-дезалкилирования и О-деметилирования с образованием нескольких метаболитов, основным метаболитом является норверапамил, обладающий менее выраженной гипотензивной активностью, чем неизмененный верапамил. При приеме внутрь однократной дозы T½ — 3–7 ч, при приеме повторных доз — 4,5–12 ч; после внутривенного введения начальный T½ — около 4 мин, конечный — 2–5 ч. Выводится преимущественно почками и около 16% — с желчью. Вводят внутрь 3 раза в сутки, внутривенно.

Дилтиазем (Кардил®, дилзем®)

- Сильнее влияет на гладкие мышцы сосудов и проводящую систему сердца, меньше угнетает инотропную функцию сердца, чем верапамил. Менее выражено периферическое вазодилатирующее действие, чем у нифедипина (см. раздел «Гипотензивные средства»). Биодоступность составляет 40% (выражен эффект первого прохождения через печень). Действие развивается в течение 3 мин при быстром внутривенном введении, через 2–3 ч (капсулы пролонгированного действия) или 30–60 мин (таблетки) при назначении внутрь. Длительность действия при приеме внутрь составляет 4–8 ч (таблетки) и 12–24 ч (капсулы пролонгированного действия).
- Метаболизируется в печени путем деацетилирования, деметилирования при участии цитохрома P450 (в дополнение к конъюгации). Два основных метаболита — деацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Деацетилированный метаболит обладает свойствами коронарного вазодилататора, способен к кумуляции. T½ при внутривенном введении — 1–3 ч, при приеме внутрь — 3–4,5 ч. Выводится в виде метаболитов с желчью и почками, приблизительно 2–4% выводится почками в неизмененном виде. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, пролонгированные формы — 1–2 раза в сутки, внутривенно.

Рис. 14.18. (2S-цис)-3-(Ацетокси)-5-[2-(диметиламино)этил]-2,3-дигидро-2-(4-метоксифенил)-1,5-бензотиазепин-4(5H)-он (в виде гидрохлорида)

Средства, блокирующие калиевые каналы (средства, увеличивающие продолжительность реполяризации и, соответственно, потенциала действия, группа III)

Механизм действия (рис. 14.19).

- Замедляют спонтанную деполяризацию в фазе 4 (блокируют кальциевые и инактивированные натриевые каналы).
- Удлиняют ЭРП (подавляют калиевый ток в фазе 2, также блокируют калиевые каналы в фазе 3) предсердий, желудочков, АВ-узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, а также добавочных путей проведения возбуждения.
- Нарушают проведение ПД в клетках проводящей системы.

Основные изменения электрофизиологических параметров.

- Снижают автоматизм (СА-узле, волокнах Пуркинье).
- Замедляют проводимость.
- Пролонгируют реполяризацию и увеличивают ЭРП.

Показания: желудочковые и суправентрикулярные тахиаритмии и экстрасистолии.

Побочные эффекты: синусовая брадикардия и нарушение внутрисердечной проводимости, артериальная гипотензия, аритмогенное действие (у амиодарона реже, чем у других антиаритмических средств).

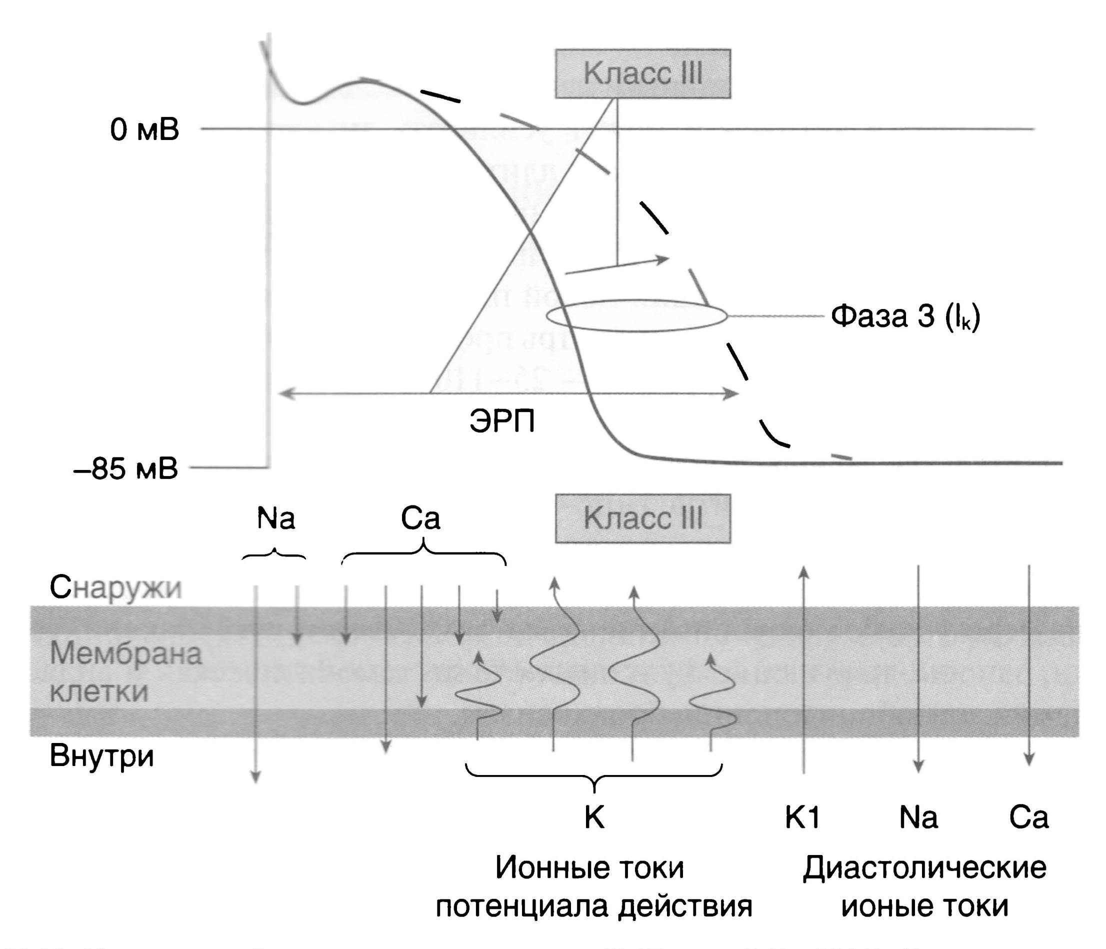


Рис. 14.19. Механизм действия препаратов группы III (Петров В.И., 2011). Черная линия — нормальный потенциал действия. Пунктирная линия — изменения потенциала действия под влиянием антиаритмических средств группы III

Противопоказания: СА- и АВ-блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия, синдром удлиненного интервала *QT*, гипотония.

Амиодарон (Кордарон♠)

- Содержит 37% йода, структурно схож с гормонами щитовидной железы, но не обладает их свойствами. Блокирует калиевые, натриевые, кальциевые каналы, а также обладает α-, β-адреноблокирующим действием (снижает АД, улучшает коронарное кровообращение). Действует на все отделы сердца. Можно применять как антиаритмическое средство при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности. Длительно циркулирует в крови, максимальный эффект развивается через 1 нед. При приеме внутрь всасывается с биодоступностью 35–65%. Внутривенно эффект наступает через 15 мин. Редко развивается аритмогенный эффект. Отсутствует синдром отмены после прекращения терапии. Кумулирует, накапливается в хорошо перфузируемых органах (печени, легких, селезенке) и депонируется в жировой ткани.

Рис. 14.20. (2-Бутил-3-бензофуранил) [4-[(2-диэтиламино)-этокси]-3,5-дийодфенил] метанон (и в виде гидрохлорида)

- Метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 цитохрома P450. Его главный метаболит — дезэтиламиодарон — фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Обладает длительным T½ с большой индивидуальной вариабельностью (поэтому при подборе дозы, например, ее увеличении или уменьшении, следует помнить, что необходим, по крайней мере, 1 мес для стабилизации новой плазменной концентрации амиодарона). Выведение при приеме внутрь протекает в две фазы: начальный T½ (фаза 1) — 4–21 ч, T½ в фазе 2 — 25–110 дней. Назначают внутрь, внутривенно.

Дополнительные побочные эффекты: интерстициальная пневмония, альвеолит или фиброз легких, развитие гипо- или гипертиреоидизма, обратимое отложение пигмента липофусцина в роговице, иногда приводящее к нечеткости зрения, появлению радужных колец вокруг источника света; фотосенсибилизация, серо-голубое окрашивание кожи лица, шеи и рук; атаксия, тремор, тошнота, запоры, нарушение функции печени, гемолитическая и апластическая анемия, тромбоцитопения, бронхоспазм.

Дополнительные противопоказания: дисфункция щитовидной железы, аллергическая реакция на йод, гипокалиемия, обструктивные заболевания легких.

Соталол (Сотогексал*)

Рис. 14.21. N-[4-[1-Гидрокси-2-[(1-метилэтил)амино]этил]фенил]метансульфонамид (в виде гидрохлорида)

- Представляет собой оптически неактивную смесь изомеров. Из них L-изомер блокирует β-АР (неселективно) сильнее D-изомера. Оба изомера блокируют калиевые каналы. Оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие. Обладает антиангинальным, антиаритмическим, гипотензивным действием. Уступает амиодарону по антиаритмической активности. Плохо проникает через ГЭБ. Биодоступность — 86–100%. Прием пищи снижает биодоступность на 18–20%. Может кумулировать (чаще у пожилых пациентов). Антиаритмическое действие начинается через 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 2,5–4,0 ч и продолжается 24 ч. При внутривенном введении эффект наступает через 5 мин и длится 90–120 мин.
- Практически не метаболизируется в печени. T½ — 7–18 ч, выводится почками. Вводится внутрь 2 раза в сутки, внутривенно.

Дополнительные побочные эффекты: снижение сократимости миокарда, бронхоспазм.

Дополнительные противопоказания: сердечная недостаточность, стенокардия Принцметала, обструктивные заболевания легких.

Средства, избирательно блокирующие Na^+-K^+ входящий ток (If) синусового узла (брадикардические средства, группа V)

Ивабрадин (Кораксан*)

Рис. 14.22. (S)-3-(3-(((3.4-Диметоксибицикло(4.2.0)окта-1,3,5-триен-7-ил)метил)метиламино)пропил)-1.3.4.5-тетрагидро-7,8-диметокси-2H-3-бензазепин-2-он

Механизм действия заключается в селективном и специфическом ингибировании If-каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС (пролонгируется фаза 4 ПД и понижается автоматизм).

- Состоит из двух циклических структур — бензодиазепина и бензоциклобутана, соединенных азапентановой цепочкой. Не влияет на проведение импульсов по внутрипредсердным, АВ- и внутрижелудочковым проводящим путям. Специфическое, дозозависимое уменьшение ЧСС. Обладает антиангинальным действием. Улучшает сократительную способность миокарда. Не оказывает гипотензивного действия. Уменьшает ремоделирование левого желудочка. Длительный прием этого препарата не сопровождается развитием толерантности. После прекращения лечения не возникает синдром отмены. Биодоступность при приеме внутрь составляет 40%, что обусловлено эффектом первого прохождения через печень. Рационально комбинировать с кардиоселективными β-АБ.
- Метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления в присутствии изофермента CYP3A4 цитохома P450. Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное, его часть составляет 40% дозы исходного соединения. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит в присутствии изофермента CYP3A4 цитохрома P450. T½ — 2 ч. Выводится почками и с желчью. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Показания: синусовая тахикардия, стабильная стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность.

Побочные эффекты: брадикардия, АВ-блокада, синдром слабости синусового узла, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, изменения световосприятия (фотопсия), нечеткость зрения, диплопия.

Противопоказания: брадикардия, синдром слабости синусового узла, СА-блокада, АВ-блокада, наличие искусственного водителя ритма, нестабильная

и острая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда, артериальная гипотензия, тяжелая печеночная недостаточность.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА РЕЦЕПТОРЫ ЭФФЕРЕНТНОЙ ИННЕРВАЦИИ СЕРДЦА

Средства, ослабляющие адренергические влияния (группа II)

Устраняют влияние адренергической иннервации, аритмогенное влияние катехоламинов на все отделы проводящей системы сердца и сократительный миокард желудочков.

Классификация.

А. Неселективные β-АБ.

- Пропранолол (Анаприлин♠, Обзидан♠, Индерал♠).

Б. Кардиоселективные β-АБ (блокируют β_1-рецепторы).

- Атенолол (Атенова♠).
- Метопролол (Беталок♠).
- Бетаксолол (Локрен♠).
- Бисопролол (Конкор♠).

Механизм противоаритмического действия (рис. 14.23).

- Замедляют спонтанную деполяризацию в фазе 4 (блокируют β_1-АР проводящей системы сердца).
- Замедляют нарастание ПД в фазе 0.
- Тормозят раннюю и позднюю следовую деполяризацию.
- Снижают автоматизм водителей ритма, подавляют активность эктопических очагов, уменьшают проводимость (в АВ-соединении и внутри желудочков).

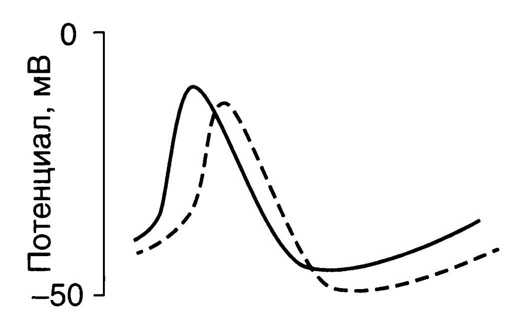


Рис. 14.23. Механизм действия препаратов группы II. Сплошная линия — нормальный потенциал действия. Пунктирная линия — изменение формы потенциала действия под влиянием антиаритмических средств группы II

Основные изменения электрофизиологических параметров.

- Снижают проводимость, автоматизм, возбудимость (во всех отделов сердца).
- Увеличивают ЭРП.

Особенности.

- Снижают сократимость миокарда.
- Обладают антиангинальным и гипотензивным действием.

- Метопролол при внутривенном введении уменьшает летальность в острой фазе инфаркта миокарда.

Показания: наджелудочковые тахиаритмии и экстрасистолии, желудочковые экстрасистолы, ИБС, АГ.

Побочные эффекты и противопоказания: см. раздел «Адреноблокаторы прямого и непрямого действия».

Средства, усиливающие адренергические влияния (β-адреномиметики)

Изопреналин (изадрин)

Механизм антиаритмического действия. Стимулирует β_1-АР, ускоряет диастолическую деполяризацию (фаза 4) и вызывает учащение и усиление сокращений сердца. Улучшает проводимость в СА- и АВ-узлах.

Показания: АВ-блокада II и III степени, приступ Морганьи–Адамса–Стокса.

Побочные эффекты и противопоказания: см. раздел «Адреномиметики прямого и непрямого действия».

Средства, ослабляющие холинергические влияния (М-холиноблокаторы)

Атропин (Атропина сульфат♠)

Механизм антиаритмического действия. Блокируя M_2-ХР, препарат устраняет влияние парасимпатической нервной системы на СА- и АВ-узлы, усиливает автоматизм в этих узлах (увеличивается ЧСС) и улучшает проводимость в АВ-узле.

Показания: АВ-блокада, брадикардия.

Побочные эффекты и противопоказания: см. раздел «Холиноблокаторы».

РАЗНЫЕ СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Препараты калия и магния

- Калия хлорид.
- Комбинированные препараты: калия и магния аспарагинат [Панангин♠, Аспаркам♠ (отечественный препарат, аналогичный калия и магния аспарагинату (Панангин♠)].

Механизм антиаритмического действия. Ионы K^+ с помощью Na^+/K^+-АТФазы активно транспортируются в клетки, в том числе кардиомиоциты. (Na^+/K^+-АТФаза является магнийзависимой). Повышают мембранный потенциал и снижают возбудимость и автоматизм миокарда.

Основные изменения электрофизиологических параметров.

- Снижают автоматизм (урежают ЧСС).
- Угнетают проводимость и возбудимость миокарда.
- Уменьшают силу сердечных сокращений.

Показания: тахиаритмии, обусловленные электролитными нарушениями (в первую очередь гипокалиемией, гипомагниемией, вызванными приемом салуретиков, неукротимой рвотой, профузной диареей) и связанные с передозировкой сердечными гликозидами. Назначают внутрь, внутривенно.

Побочные эффекты: парестезии, гипотония, гиперкалиемия, гипермагниемия, диспепсия, брадиаритмии.

Противопоказания: гиперкалиемия, гипермагниемия, брадиаритмии, нарушение выделительной функции почек, острый метаболический ацидоз, беременность и период грудного вскармливания.

Особенности комбинированных препаратов. В состав входит калия аспарагинат и магния аспарагинат. Аспарагинат является переносчиком ионов K^+ и Mg^{2+} и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство. Возможно угнетение дыхания (так как в состав препаратов входит магний). Назначают внутрь и внутривенно.

Внутривенно препараты калия и магния вводят в составе поляризующей смеси (состоящей из инсулина, глюкозы, калия хлорида и магния сульфата). Инсулин способствует переходу глюкозы из плазмы в клетку вместе с ионами K^+ (название эта смесь получила благодаря восстановлению мембранного потенциала, то есть повышению поляризации кардиомиоцитов).

Противоаритмической активностью обладают и препараты магния (магния сульфат, магния хлорид, магния оротат, магния аспарагинат). Они особенно эффективны при гипомагниемии.

Магния сульфат (Кормагнезин♠)

Механизм антиаритмического действия. Снижает возбудимость кардиомиоцитов, восстанавливает ионное равновесие, стабилизирует клеточные мембраны, нарушает ток Na^+, медленный входящий ток Ca^{2+} и односторонний ток K^+.

Назначают при полиморфной желудочковой тахикардии (по типу «пируэт»), вводят внутривенно. Системные эффекты развиваются быстро, длительность действия — 30 мин. Внутривенное введение может вызывать угнетение дыхания и шок вследствие гипермагниемии (антидот — кальция хлорид).

Противопоказания: СА- и АВ-блокады.

Побочные эффекты и противопоказания: см. раздел «Антигипертензивные средства».

Сердечные гликозиды

Дигоксин♠

Механизм антиаритмического действия. За счет положительного инотропного эффекта кровь во время систолы с большей силой выбрасывается в аорту, что приводит к активации барорецепторов дуги аорты и синокаротидной зоны (синокаротидный рефлекс). Следствием этого является повышение тонуса блуждающего нерва и замедление генерации потенциалов действия в синоатриальном узле. Так же тонус блуждающего нерва повышается из-за кардиокардиального рефлекса (реакция, возникающая с механорецепторов сердца

в ответ на растяжение его полостей). Кроме того, не исключается и прямое ваготоническое действие препарата. В результате снижается ЧСС, скорость проведения возбуждения по атипичным клеткам, в том числе в АВ-узле, и увеличивается эффективный рефрактерного периода АВ-узла и предсердий.

Рис. 14.24. (3β,5β,12β)-3-[(О-2,6-Дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1"4)-О-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1"4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)окси]-12,14-дигидроксикард-20(22)-енолид

- Биодоступность – 65–80%. Кумулирует. После приема внутрь кардиотонический эффект развивается через 1–2 ч, достигает максимума в течение 8 ч, после внутривенного введения — через 20–30 мин.
- Метаболизируется в печени. T½ — 36–48 ч, экскретируется преимущественно почками. У больных с хронической сердечной недостаточностью вызывает опосредованную вазодилатацию, умеренно повышает диурез (в основном за счет улучшения гемодинамики). Назначают внутрь и внутривенно.

Показания: пароксизмальные суправентрикулярные аритмии (фибрилляция предсердий, предсердная и узловая АВ-тахикардии), острая и хроническая сердечная недостаточность.

Побочные эффекты: аритмогенное действие (желудочковые экрасистолы, АВ-блокада); окрашивание видимых предметов в желто-зеленый цвет, снижение остроты зрения, макро- и микропсия; головная боль, головокружение, дезориентация, нарушение сна; тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли; аллергические реакции; тромбоцитопеническая пурпура.

Противопоказания: тяжелые формы желудочковой аритмии, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта с фибрилляцией предсердий, АВ-блокада II и III степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, период грудного вскармливания.

Аденозин*

Механизм антиаритмического действия. Активируя A_1-рецепторы в кардиомиоцитах предсердий, синусового и АВ-узла, блокируется аденилатциклаза и снижается концентрация цАМФ, уменьшается кальциевый ток. В результате замедляется образование импульсов в синусно-предсердном узле, уменьшается время проведения и прерываются пути повторного проведения возбуждения (re-entry) через АВ-узел.

Рис. 14.25. (2R,3R,4R,5R)-2-(6-Аминопурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)оксолан-3,4-диол

Основные изменения электрофизиологических параметров.

- Угнетает автоматизм синусового узла.
- Замедляет АВ-проводимость.
- Удлиняет ЭРП в АВ-узле.

Эндогенный пуриновый нуклеозид, модулирующий многие физиологические процессы. Обладает вазодилатирующим действием (кроме почечных афферентных артериол и печеночных вен, где он вызывает вазоконстрикцию).

После внутривенного введения очень быстро биотрансформируется с участием циркулирующих ферментов в эритроцитах и клетках эндотелия сосудов, прежде всего путем дезаминирования, до неактивного инозина, а также посредством фосфорилирования с помощью аденозинкиназы до аденозинмонофосфата. T½ из крови — менее 10 с. Выводится почками в виде метаболитов (преобладающий конечный метаболит — мочевая кислота). Назначают внутривенно.

Показания.

- Для болюсного внутривенного введения: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (в том числе при синдроме Вольффа–Паркинсона–Уайта).
- Для внутривенной инфузии: дифференциальная диагностика наджелудочковых тахиаритмий (тахикардия с уширенными комплексами *QRS*), диагностические электрофизиологические исследования (определение локализации АВ-блока).

Побочные эффекты: покраснение кожи лица, кардиалгия, диспноэ, головная боль, головокружение.

Противопоказания: АВ-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, бронхиальная астма.

15. АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Антиангинальные средства (от греч. *anti* — «против», от лат. — *angina pectoris* — «грудная жаба», *angere* — «душить») — ЛС, применяемые для лечения и профилактики ИБС.

ИБС — патологическое состояние, характеризующееся нарушением кровоснабжения миокарда. Ишемия миокарда возникает, когда потребность миокарда в кислороде превышает возможности его доставки по коронарным артериям. В большинстве случаев основными причинами развития ИБС является стабильный анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардиальных сосудов. Другими причинами ИБС (менее 5% случаев) являются: врожденные аномалии отхождения коронарных артерий, коронарные васкулиты при системных заболеваниях и коллагенозах, болезнь Кавасаки, бактериальный эндокардит, передозировка сосудосуживающих препаратов и некоторых наркотических средств, диффузное стенозирование коронарных артерий в пересаженном сердце и др.

Принципы фармакотерапии ИБС.

- Уменьшение работы сердца и, соответственно, снижение энергетической потребности его в кислороде (вследствие снижения ЧСС, пред- и постнагрузок, угнетении метаболизма миокарда).
- Увеличение коронарного кровотока и повышение оксигенации миокарда (вследствие расширения коронарных сосудов).

Классификация.

I. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде.

А. β- и α-, β — адреноблокаторы.

- β_1-, β_2-АБ: пропранолол (Анаприлин♠).
- β_1-АБ: метопролол (Эгилок♠), бисопролол (Конкор♠), бетаксолол (Локрен♠), небиволол (Небилет♠), атенолол (Бетакард♠).
- α-, β-АБ: карведилол (α_1, β_1, β_2) (Дилатренд♠), Лабеталол (α_1,· β_1, β_2) (трандат℘) (исключен из Государственного реестра ЛС).

Б. Брадикардические: ивабрадин (Кораксан♠).

II. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду.

А. Коронарорасширяющие средства миотропного действия: дипиридамол (Курантил♠).

Б. Средства рефлекторного действия, устраняющие коронароспазм: раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты (Валидол♠).

III. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение.

А. Органические нитраты:

- Нитроглицерин♠.
- Пролонгированные лекарственные формы нитроглицерина: нитроглицерин (Тринитролонг♠, сустак℘, Нитронг♠).

- Нитраты длительного действия: изосорбида динитрат (Нитросорбид♠, Изокет♠). Изосорбида мононитрат (Моночинкве♠).

Б. Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа.

- Производные фенилалкиламина: верапамил (Изоптин СР 240♠).
- Производные бензотиазепина: дилтиазем (Кардил♠).
- Производные дигидропиридина: нифедипин (Адалат♠, Коринфар♠), амлодипин (нормодипин℘), фелодипин (Плендил♠).

В. Активаторы калиевых каналов: никорандил (Кординик♠).

Г. Разные средства: молсидомин (Сиднофарм♠, Корватон♠), амиодарон (Кордарон♠).

В комплексной терапии ИБС используются: кардиопротекторные средства, средства, препятствующие тромбообразованию, гиполипидемические, психотропные средства.

Особенности препаратов по группам

Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде

β- и α-, β — адреноблокаторы

Фармакологические эффекты: антиангинальный, антигипертензивный, антиаритмический.

Механизм антиангинального действия связан с блоком β_1-АР и устранением адренергических влияний на миокард, что приводит к уменьшению частоты и силы сердечных сокращений. Работа сердца уменьшается, падает потребность миокарда в кислороде. Возникший при стенокардии дисбаланс между потребностью в кислороде и его доставкой устраняется. Тормозятся центральные адренергические влияния (для липофильных средств).

Показания: ИБС, АГ, наджелудочковые тахиаритмии и экстрасистолии, желудочковые экстрасистолы.

Побочные эффекты: выраженная брадикардия, АВ-блок, артериальная гипотензия, усугубление сердечной недостаточности; повышение концентрации триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности и снижение липопротеинов высокой плотности; гипогликемия; бронхоспазм; повышение тонуса периферических сосудов; повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности, депрессия (для липофильных средств); усиление перистальтики кишечника; импотенция, снижение либидо; синдром отмены.

Противопоказания: брадикардия (менее 50 в минуту), синдром слабости синусового узла, нарушения АВ-проводимости, артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), обструктивная дыхательная недостаточность, бронхиальная астма в анамнезе, сахарный диабет в стадии декомпенсации, нарушения периферического кровообращения, декомпенсированная сердечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Особенности отдельных препаратов

β- и α-, β — адреноблокаторы: см. раздел «Адреноблокаторы прямого и непрямого действия».

Брадикардические средства (ингибиторы If-каналов)

Механизм антиангинального действия. Ингибиторы If-каналов селективно блокируют только открытые If-каналы синусового узла, взаимодействуя с белком на внутренней стороне мембраны. Эффективность выше при тахикардии, когда частота открытия If-каналов возрастает. В результате нарушения проводимости If-каналов ослабляется ток ионов с замедлением спонтанной диастолической деполяризации и снижением ЧСС (рис. 15.1). Снижается потребность сердца в кислороде с одновременным улучшением сократимости и кровоснабжения, особенно глубоких субэндокардиальных слоев миокарда.

Особенности. Не влияют на реполяризацию и продолжительность ПД, не удлиняют интервалы *PQ*, *ST* и комплекс *QRS* на электрокардиограмме, не суживают коронарные артерии, не оказывают гипотензивного действия.

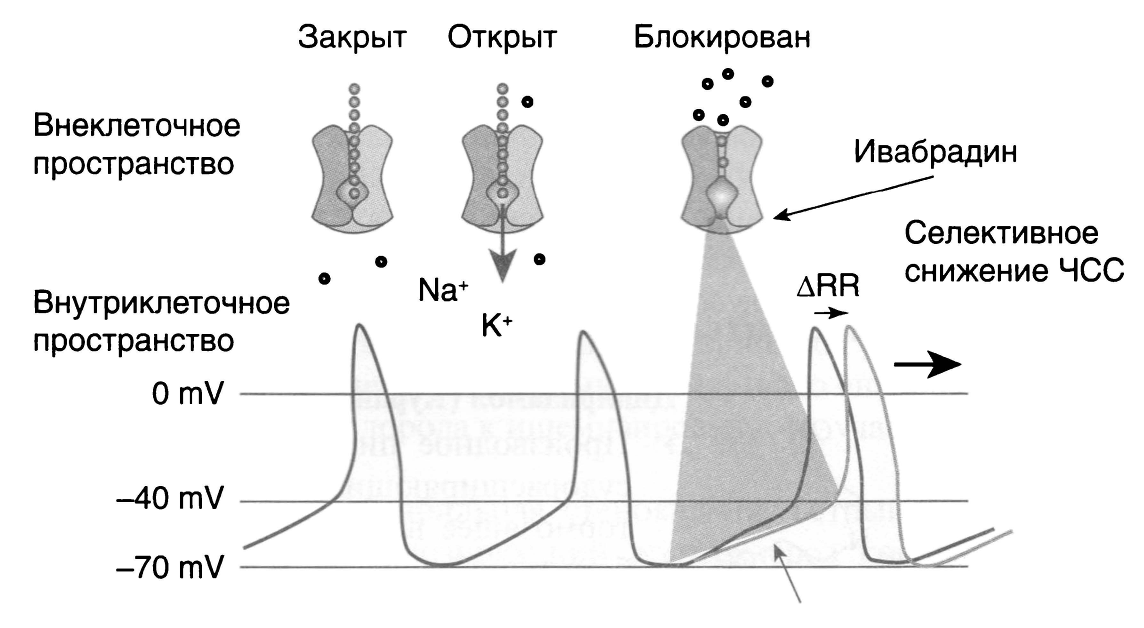


Рис. 15.1. Механизм действия ивабрадина

Показания: стенокардия напряжения, ХСН, синусовая тахикардия.

Побочные эффекты: брадикардия, АВ-блокада, желудочковая или наджелудочковая экстрасистолия, фотопсия (обусловлена блокадой If-каналов в фоторецепторах сетчатки глаза), головная боль, головокружение, диспепсические расстройства.

Противопоказания: брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, АВ-блокада, наличие искусственного водителя ритма, кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда, артериальная гипотензия, нестабильная стенокардия, тяжелая печеночная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

Ивабрадин (Кораксан*)

Рис. 15.2. (S)-3-(3-(((3,4-Диметоксибицикло(4.2.0)окта-1,3,5-триен-7-ил)метил)метиламино)пропил)-1,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-2H-3-бензазепин-2-он

- Состоит из двух циклических структур — бензодиазепина и бензоциклобутана, соединенных азапентановой цепочкой. Обладает антиангинальной и антиаритмической активностью. Длительный прием не сопровождается развитием толерантности. После прекращения лечения не возникает синдрома отмены.
- Биодоступность — 40%, T½ — 2 ч. Метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления. Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное, доля которого составляет 40% дозы концентрации ивабрадина. Выведение — почками и с желчью. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду

Коронарорасширяющие средства миотропного действия

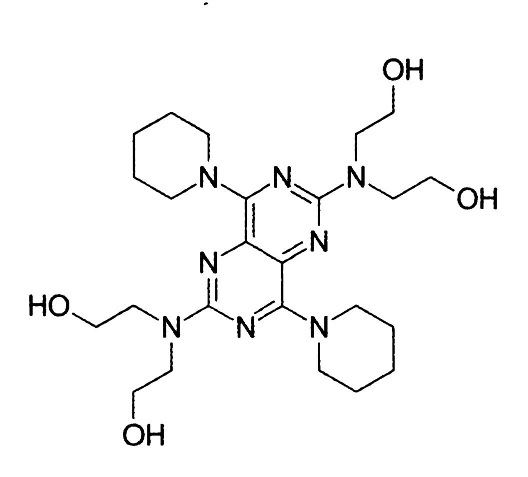


Рис. 15.3. 2,2',2,2'-[(4,8-Ди-1-пиперидинилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2,6-диил)динитрило]тетракис[этанол]

Дипиридамол (Курантил*)

- Производное пиримидина. Обладает сосудорасширяющим действием. Оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию.
- Биодоступность — 37–66%. T½ — 20–30 мин. Метаболизируется преимущественно в печени путем глюкуронирования, 20% препарата включается в энтерогепатическую циркуляцию. Выводится преимущественно с желчью. Назначают 3–4 раза в сутки внутрь, внутривенно.

Механизм антиангинального действия. Ингибирует аденозиндезаминазу, тормозит обратный захват аденозина эритроцитами и повышает его концентрацию в крови. В миокарде накапливаются повышенные концентрации аденозина, который обладает выраженным коронарорасширяющим действием (расслабление гладких мышц артериол) (рис. 15.4).

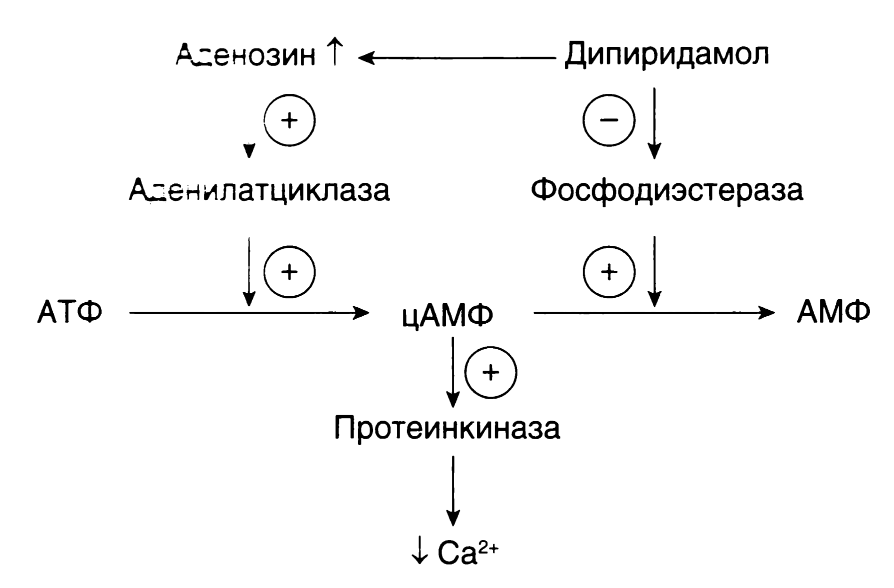


Рис. 15.4. Механизм действия дипиридамола

Показания: стенокардия без явлений атеросклероза коронарных сосудов; профилактика артериальных и венозных тромбозов, окклюзии стентов и аортокоронарных шунтов.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея; головная боль, головокружение; миалгия; гипотония, покраснение кожи лица, сердцебиение; тромбоцитопения, кровотечение; аллергические реакции; синдром коронарного обкрадывания.

При окклюзии коронарной ветви атероматозной бляшкой дипиридамол не только не улучшает доставку кислорода к ишемизированной зоне, но может даже ухудшить ее кровоснабжение. Это объясняется тем, что в ишемизированном миокарде мелкие коронарные сосуды расширены максимально (компенсаторная реакция на гипоксию). Дипиридамол расширяет артериолы и коллатерали в неизмененной части миокарда, и это еще больше уменьшает поступление крови и кислорода к ишемизированному участку (синдром коронарного обкрадывания).

Противопоказания: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, стеноз аорты, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; хроническая печеночная и/или почечная недостаточность.

Средства рефлекторного действия, устраняющие коронароспазм

Раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты (Валидол♣)

- Раствор ментола 25–30% в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Обладает умеренным рефлекторным сосудорасширяющим и седативным действием. При приеме сублингвально терапевтический эффект наступает через 5 мин.
- Метаболизируется в печени, выводится почками в виде глюкуронидов.

Рис. 15.5. (1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексил-3-метилбутаноат

Механизм действия. Рефлекторное сосудорасширяющее действие обусловлено раздражением чувствительных нервных окончаний в слизистой оболочке полости рта. Стимулирует выработку и высвобождение энкефалинов, эндорфинов и ряда других пептидов, гистамина, кининов, которые принимают активное участие в регуляции проницаемости сосудов.

Показания: в составе комбинированной терапии неврозов, кардиалгии, стенокардии.

Побочные эффекты: тошнота, головокружение, аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе, возраст до 18 лет.

Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение

Органические нитраты

Нитроглицерин был синтезирован в 1846 г. итальянским химиком А. Собреро. Ученый заметил, что нитроглицерин при приеме сублингвально в малых дозах вызывает головную боль. Спустя 1 год немецкий гомеопат К. Геринг определил терапевтические дозы при загрудинной боли и получил таблетки нитроглицерина. В 1857 г. шотландский врач Т. Л. Брунтон открыл способность амилнитрита купировать загрудинную боль при стенокардии через 30–60 с после ингаляционного применения. В 1879 г. английский врач, фармаколог и токсиколог У. Мюррелл опубликовал в английском журнале «Ланцет» серию статей, в которых описал гемодинамические эффекты нитроглицерина и обосновал его назначение сублингвально для купирования приступов стенокардии.

Одним из первых пациентов, принимавших нитроглицерин, был изобретатель динамита А. Нобель (рис. 15.6).

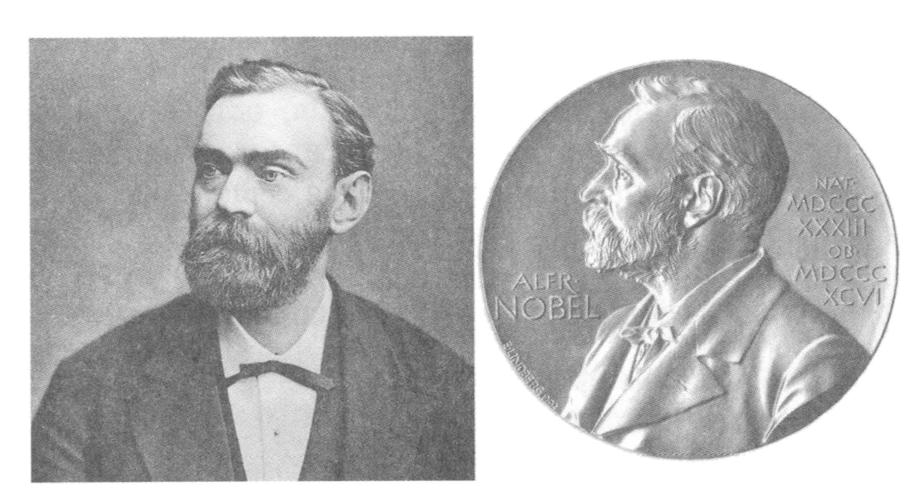


Рис. 15.6. Альфред Бернхард Нобель (Alfred Bernhard Nobel) — шведский химик, инженер, изобретатель, предприниматель и филантроп

Впервые появившиеся в 1895 г. приступообразные сжимающие боли за грудиной А. Нобель описал на консультации у специалистов в Париже. Он был предупрежден о наличии и прогрессировании грудной жабы, связанной с недостаточным снабжением сердечной мышцы кислородом. Согласно уровню

клинической медицины того времени, ему были рекомендованы временное ограничение режима до постельного, прием нитроглицерина, курортное лечение. К нитроглицерину Нобель отнесся отрицательно: он, сделавший состояние именно на изобретении вещества, открытого А. Собреро, должен снимать им приступы стенокардии! «Разве не ирония судьбы, — писал Нобель, — что мне прописали принимать нитроглицерин!».

Фармакологические эффекты органических нитратов (рис. 15.7):

- снижается потребность сердца в кислороде, уменьшается преднагрузка (расширение вен) и постнагрузка (расширение артерий);
- расширяются эпикардиальные отделы коронарных артерий и повышается доставка кислорода в зоны ишемии в глубоких слоях миокарда;
- тормозится агрегация тромбоцитов и тромбообразование в коронарных сосудах.

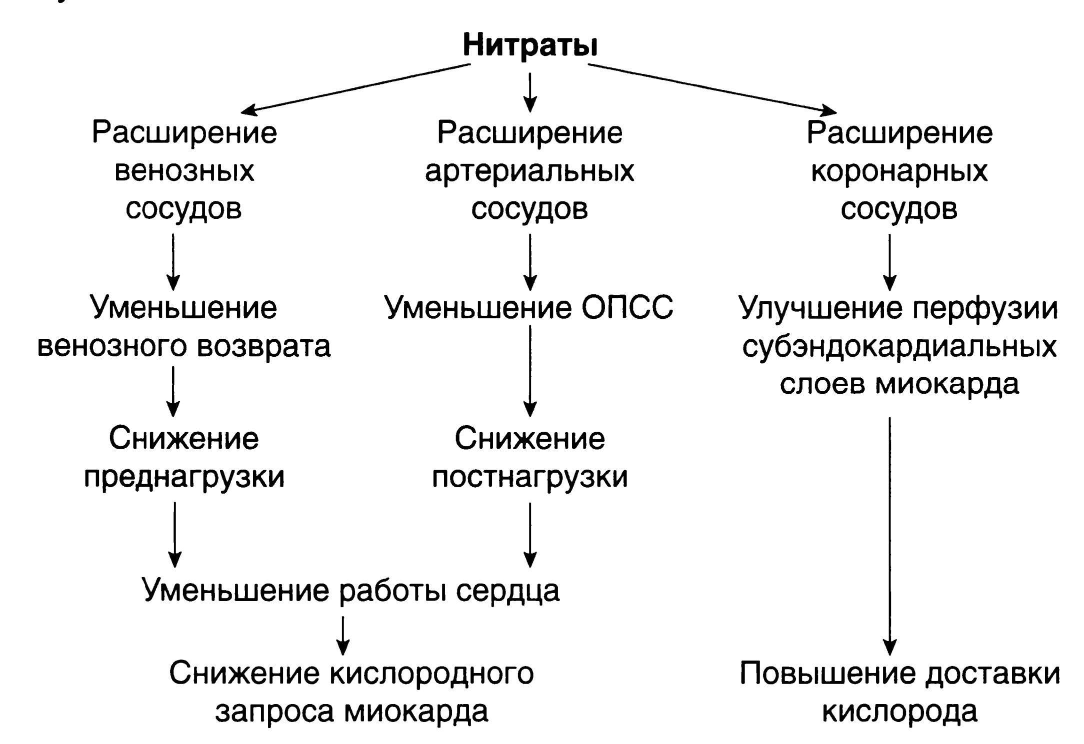


Рис. 15.7. Фармакологические эффекты органических нитратов

Механизм действия. Нитраты после восстановления при участии сульфгидрильных групп глутатиона в эндотелии сосудов образуют группу NO. Расширяют вены, венозное депонирование крови уменьшает преднагрузку: снижаются растяжение полостей правого и левого желудочков, конечно-диастолическое давление и напряжение миокарда. Уменьшается кислородный запрос сердца, раскрываются коллатеральные сосуды, восстанавливается кровообращение в субэндокардиальных зонах миокарда, сокращается размер зоны ишемии. Расширяют периферические артерии, снижают ОПСС, постнагрузку на сердце. Блокируют центральные звенья рефлексов, действуя на сосудодвигательный центр, меньше выбрасывается катехоламинов в кровь, расширяются крупные коронарные сосуды в эпикарде, улучшается перфузия кровью зон ишемии миокарда. Стимулируют продукцию простациклина, обладающего сосудорасширяющими и антиагрегантными свойствами.

Гемодинамические эффекты нитратов аналогичны действию эндотелиального сосудорасширяющего фактора — NO. NO образуется в эндотелии артерий и вен в процессе метаболизма аргинина, как липофильное вещество быстро проникает в гладкие мышцы. Активирует цитозольную гуанилатциклазу с увеличением продукции цГМФ. Этот циклический нуклеотид, вызывая через систему протеинкиназ дефосфорилирование киназы легких цепей миозина, препятствует образованию актомиозина. T½ — 6–30 с. Окись азота в большем количестве образуется в артериях, чем в венах, но гуанилатциклаза вен проявляет к ней максимальную чувствительность.

Особенности отдельных препаратов

Нитроглицерин♠

Рис. 15.8. 1,3-Динитрооксипропан-2-ил нитрат

- Липофильное вещество.
- В значительной степени метаболизируется в печени (эффект первого прохождения через печень), поэтому более эффективен при сублингвальном, трансбуккальном, внутривенном введении. Биодоступность — 10–15%. В условиях сублингвального, трансбуккального и внутривенного применения исключается первичная печеночная деградация. Первичными метаболитами являются ди- и мононитраты, конечным — глицерол. При сублингвальном применении T½ — 1,0–4,4 мин, метаболитов — 7 мин. Биодоступность — абсолютная. При внутривенном введении T½ — 1–3 мин. При использовании сублингвальных и буккальных форм приступ стенокардии купируется через 1,5 мин, эффекты сохраняются до 30 мин и 5 ч соответственно. Метаболиты экскретируются почками.

Препараты нитроглицерина по продолжительности действия:

- короткого (нитроглицерин) — до 30 мин;
- умеренной продолжительности: нитроглицерин (Тринитролонг♠, сустак℘) — до 4–5 ч;
- длительного: нитроглицерин (Нитронг♠) — до 7–8 ч.

По форме выпуска:

- для внутривенного введения: нитроглицерин (Перлинганит♠, Нитро♠);
- сублингвального: нитроглицерин — таблетки, спрей;
- трансбуккального: нитроглицерин (Тринитролонг♠);
- внутрь: нитроглицерин (сустак℘, Нитронг♠).

Показания: купирование приступа стенокардии [нитроглицерин. (Тринитролонг*)], профилактика приступов стенокардии [нитроглицерин (Тринитролонг*, сустак*. Нитронг*)]. профилактика спазма коронарных артерий при проведении коронарной ангиографии, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда. острая левожелудочковая недостаточность (внутривенно).

Побочные эффекты: головная боль, головокружение (за счет расширения сосудов головного мозга и повышения ВЧД), гипотония вплоть до ортостатического коллапса. тахикардия рефлекторная, покраснение кожи лица и шеи. диспепсия, синдром рикошета, толерантность.

При регулярной терапии у 50–60% больных развивается толерантность к нитратам. В наибольшей степени толерантность вызывают нитраты длительного действия. Постоянная внутривенная инфузия нитроглицерина сопровождается толерантностью у 65% больных.

Механизмы развития толерантности.

- Нарушается восстановление нитратов вследствие истощения ресурсов восстановленного глутатиона в эндотелии сосудов (в процессе преобразования группы $-NO_2$ в группу -NO сульфгидрильные группы глутатиона окисляются в дисульфидные группы).
- NO быстро окисляется в пероксинитрильный радикал.
- Снижается чувствительность гуанилатциклазы к действию NO, ускоряется инактивация цГМФ.
- Из эндотелия выделяется сосудосуживающий фактор — эндотелин-1.
- Происходит рефлекторная активация симпатической нервной системы [повышается концентрация сосудосуживающих веществ — катехоламинов, ренина, ангиотензина (AT) II].

Для предупреждения развития толерантности:

- увеличивают дозу нитратов, что обеспечивает временный эффект;
- назначают нитраты средней продолжительности действия непосредственно перед ожидаемой физической нагрузкой с интервалом 6–8 ч;
- чередуют прием нитратов с другими антиангинальными средствами.

Синдром рикошета. Значительно увеличивается АД, возникают частые приступы стенокардии, эпизоды безболевой ишемии миокарда и инфаркт (быстро активируются сосудосуживающие факторы). Данный синдром реже возникает при использовании нитроглицерина в лекарственных формах длительного действия.

Противопоказания: гипотензия, кардиогенный шок, тампонада сердца, выраженный аортальный и митральный стеноз, кровоизлияние в мозг, травма головы, повышенное внутричерепное давление, церебральная ишемия, закрытоугольная глаукома, беременность, период грудного вскармливания.

Изосорбида динитрат (Нитросорбид*, Изокет*)

- Антиангинальный эффект развивается медленно и более длительно, оказывает гемодинамическое действие в 10 раз слабее, чем нитроглицерин.

Рис. 15.9. 1,4:3,6-Диангидро-2,5-ди-О-нитро-D-глютитол

- Метаболизируется в печени до двух активных метаболитов: изосорбида-5-мононитрата (75–85%), T½ которого — 5 ч, и изосорбида-2-мононитрата (15–25%) с T½ – 2,5 ч.
- После распыления на слизистую оболочку полости рта эффект проявляется через 1–3 мин и продолжается 90–120 мин. Биодоступность — 60%. T½ — 30–60 мин. При приеме внутрь биодоступность — 22% (эффект первого прохождения через печень), T½ — 4 ч, начало действия — через 15–30 мин. Продолжительность действия составляет 4–6 ч, пролонгированных таблеток — 8–12 ч, при внутривенном инфузионном введении отсутствует эффект первого прохождения через печень, T½ — 10 мин. Выводится почками и с желчью. С целью предотвращения возникновения толерантности рекомендуется соблюдать ежедневный, предпочтительно ночной безнитратный интервал в течение 8–12 ч.

Показания: профилактика приступов стенокардии (таблетки, капсулы), купирование приступов стенокардии (таблетки сублингвально, спрей), инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность [изосорбида динитрат (Изокет♠) в ампулах для внутривенного введения].

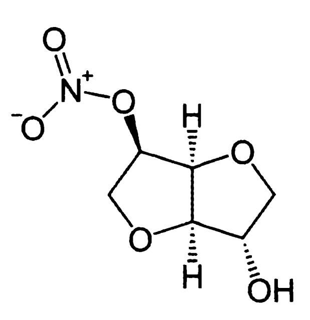


Рис. 15.10. 1,4:3,6-Диангидро-D-глюцита 5-нитрат

Изосорбида мононитрат (Моночинкве♠)

- Основной метаболит нитросорбида. Эффект — через 30–45 мин и сохраняется в течение 12 ч. Толерантность развивается реже и медленнее, чем к динитрату. Синдрома рикошета не вызывает.
- Биодоступность — абсолютная. T½ составляет 4–6 ч. Метаболизм — с образованием двух фармакологически неактивных глюкуронидов. Выводится почками в основном в виде метаболитов (98%). Назначают 1–2 раза в сутки внутрь.

Показания: профилактика приступов стенокардии.

Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа

Механизм антиангинального действия.

- Фенилалкиламины уменьшают поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты, клетки синусового узла и проводящей системы сердца (снижаются сила

и частота сердечных сокращений, работа сердца и кислородный запрос миокарда), в гладкомышечные клетки коронарных сосудов, увеличивают коронарный кровоток.

- Дигидропиридины уменьшают поступление Ca^{2+} в гладкомышечные клетки как коронарных, так и периферических сосудов, что приводит к их расширению, улучшают коронарный кровоток, снижают пред- и постнагрузку.
- Бензотиазепины уменьшают поступление Ca^{2+} в фазу деполяризации кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов: уменьшается сократимость миокарда, замедляется АВ-проводимость, уменьшается ЧСС, снижается потребность миокарда в кислороде (уменьшается потребление энергии миокардиальными клетками, активность системы образования и проведения возбуждения, понижается тонус периферических артерий и артериол с параллельным понижением ОПСС, АД), расширяются коронарные артерии, увеличивается коронарный кровоток, предотвращается или устраняется коронарный спазм.

Верапамил (Изоптин СР 240*)

Рис. 15.11. 5-[(3,4-Диметоксифенэтил)-метиламино]-2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропилвалеро нитрила гидрохлорид

- Производное фенилалкинамина. Обладает антиангинальной, антиаритмической и антигипертензивной активностью. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.
- Биодоступность — 20–35%, подвергается метаболизму при первом прохождении через печень. Метаболизируется в печени с образованием норверапамила и 11 других метаболитов. Т½ при приеме внутрь однократной дозы — 2,8–7,4 ч, при повторных дозах — 4,5–12,0 ч. При внутривенном введении Т½ — 2–5 ч. При приеме внутрь начало действия — через 1–2 ч, при внутривенном введении — в течение 3–5 мин. Длительность действия составляет 8–10 ч (таблетки), при внутривенном введении — 10–20 мин. Выводится почками и с желчью (около 16%).

Показания: лечение стенокардии Принцметала (препарат выбора), стенокардия напряжения, суправентрикулярные тахиаритмии, АГ.

Побочные эффекты: брадикардия, АВ-блокада, снижение АД, декомпенсация сердечной недостаточности; периферические отеки; тошнота, рвота, запор; головокружение, головная боль, обморок, тревожность, астения, сонливость; аллергические реакции.

Противопоказания: брадикардия, блокады проводящей системы сердца, хроническая и острая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия,

кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда; беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет); одновременное применение β-АБ.

Дилтиазем (Кардил*)

- Производное бензотиазепина. Обладает антиангинальной, антиаритмической и антигипертензивной активностью. Проникает в грудное молоко.
- Биодоступность — 40%, подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. T½ составляет 1–3 ч (при внутривенном введении), 3,0–4,5 ч (при приеме внутрь). Длительность действия — 4–8 ч (при приеме внутрь). Метаболизируется в печени путем деацетилирования, деметилирования при участии цитохрома P450. Образуются два основных метаболита — деацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Деацетилированный метаболит обладает свойствами коронарного вазодилататора. Выводится в виде метаболитов с желчью и почками.

Рис. 15.12. (2S-цис)-3-(Ацетокси)-5-[2-(диметиламино) этил]-2,3-дигидро-2- (4-метоксифенил)-1,5-бензотиазепин-4(5H)-он (в виде гидрохлорида)

Показания: стенокардия (стабильная, Принцметала), профилактика коронароспазма при коронароангиографии или аортокоронарном шунтировании, АГ, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия.

Побочные эффекты и противопоказания см. "Верапамил".

Нифедипин (Адалат*, Коринфар*)

- Производное дигидропиридина. Обладает антиангинальной и антигипертензивной активностью. Проникает в грудное молоко.
- Биодоступность — 40–60%. Подвергается метаболизму при первом прохождении через печень. При внутривенном введении T½ — 3,6 ч, после приема внутрь — 2–4 ч. При приеме внутрь действие проявляется через 30–60 мин и продолжается 4–6 ч, при сублингвальном применении наступает через 5–10 мин и достигает максимума в течение 15–45 мин. Эффект таблеток с двухфазным высвобождением развивается через 10–15 мин и сохраняется 21 ч. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками и с желчью.

Рис. 15.13. Диметиловый эфир 2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

Показания: профилактика приступов стенокардии (в том числе стенокардии Принцметала), АГ, купирование гипертонического криза, гипертрофическая кардиомиопатия, легочная гипертензия.

Побочные эффекты: гиперемия лица с ощущением жара, тахикардия, гипотензия, головокружение, головная боль, запор, тошнота, периферические отеки, аллергические реакции.

Противопоказания: острый период инфаркта миокарда (первые 8 дней), кардиогенный шок, аортальный стеноз, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, артериальная гипотензия, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

Амлодипин (нормодипин®)

- Производное дигидропиридина. Обладает антиангинальной и антигипертензивной активностью. Оказывает длительное действие (до 24 ч).
- Биодоступность — 64–80%. T½ — 35–50 ч. Метаболиты не обладают значимой фармакологической активностью. Выводится почками и с желчью, а также с грудным молоком. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 15.14. (±)-2-[(2-Аминоэтокси) метил]-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридин дикарбоновой кислоты 3-этил 5-метиловый эфир

Показания: профилактика приступов стенокардии (в том числе стенокардия Принцметала), АГ.

Побочные эффекты: периферические отеки (лодыжек и стоп), приливы крови к коже лица, снижение АД, головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, запор, аллергические реакции.

Противопоказания: артериальная гипотензия, обструкция выносящего тракта левого желудочка, шок (включая кардиогенный), острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

Фелодипин (Плендил®)

- Производное дигидропиридина, представляет собой рацемическую смесь. Эффект наступает через 2 ч и длится в течение 24 ч.
- Биодоступность — 15%, не зависит от времени приема пищи. T½ — 25 ч, фаза плато достигается примерно в течение 5 дней. Метаболизируется в печени под действием изофермента цитохрома P450 CYP3A4. Около 70% принятой дозы выделяется в виде метаболитов почками, остальная часть — с желчью. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 15.15. (RS) -3-Этил 5-метил 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

Показания: стабильная стенокардия, АГ.

Побочные эффекты: гипотония; покраснение лица, сопровождающееся приливами; отек лодыжек; головная боль, парестезия, головокружение, обморок; тошнота, диспепсия; аллергические реакции.

Противопоказания: сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, гипертрофическая

обструктивная кардиомиопатия, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

Активаторы калиевых каналов

Никорандил (Кординик♠)

- Обладает нитратоподобными свойствами и способностью открывать калиевые каналы.
- Биодоступность — 75%. Не подвергается интенсивному метаболизму в печени. T½ — 50 мин. Выводится в основном почками. Назначают внутрь 1–3 раза в сутки.

Рис. 15.16. 2-(Пиридин-3-карбониламино)этилнитрат

Механизм действия. Посредством активации АТФ-зависимых калиевых каналов вызывает гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток сосудистой стенки, уменьшает поступление ионов Ca^{2+} в цитозоль, что приводит к релаксации гладких мышц, расширению артерий и снижению постнагрузки на сердце. Благодаря наличию в составе нитратной группы расслабляет гладкую мускулатуру (особенно в венозной системе) посредством увеличения внутриклеточного цГМФ, что приводит к увеличению объема емкостных кровеносных сосудов и снижению преднагрузки.

Показания: лечение стабильной стенокардии в случае недостаточной эффективности, противопоказаний к применению или непереносимости β-АБ и/или блокаторов медленных кальциевых каналов.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, гипотония, тахикардия, чувство жара, тошнота, рвота, слабость.

Противопоказания: гипотензия, декомпенсация сердечной деятельности, гиповолемия, отек легких, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

Разные средства

Молсидомин (Сиднофарм♠, Корватон♠)

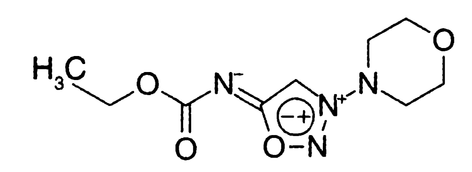


Рис. 15.17. 1-Этокси-N-(3-морфолино-5-оксадиазол-3-иумил) метанимидат

- Производное сиднонимина. Оказывает действие через 2–10 мин при сублингвальном приеме и спустя 1 ч после назначения внутрь. Проникает через плацентарный барьер (10–50%) и в грудное молоко. Обладает способностью к выраженной кумуляции.
- Биодоступность — 60–70%. Прием пищи замедляет всасывание. В печени превращается в фармакологически активные производные — SIN-1 (линсидомин или 3-морфолиносиднонимин) и образующееся из него неэнзимным путем нестойкое соединение SIN-1A (N-морфолино-N-аминосинтонитрил), в конечном итоге высвобождающее NO с образованием фармакологически неактивного SIN-1C. Длительность терапевти-

ческого эффекта — 5–7 ч. $T_{1/2}$ — 3,5 ч. Выводится почками в виде метаболитов (около 85–90%). Назначают внутрь, сублингвально.

Механизм действия реализуется за счет образующегося в процессе его метаболизма NO, стимулирующего гуанилатциклазу. В результате этого происходит накопление цГМФ, который способствует расслаблению гладких мышц стенок сосудов. Вызывает снижение венозного давления, конечного диастолического давления в желудочках и давления в легочной артерии. Понижает потребность миокарда в кислороде. Расширяет крупные коронарные артерии, улучшает коллатеральное кровообращение (рис. 15.18).

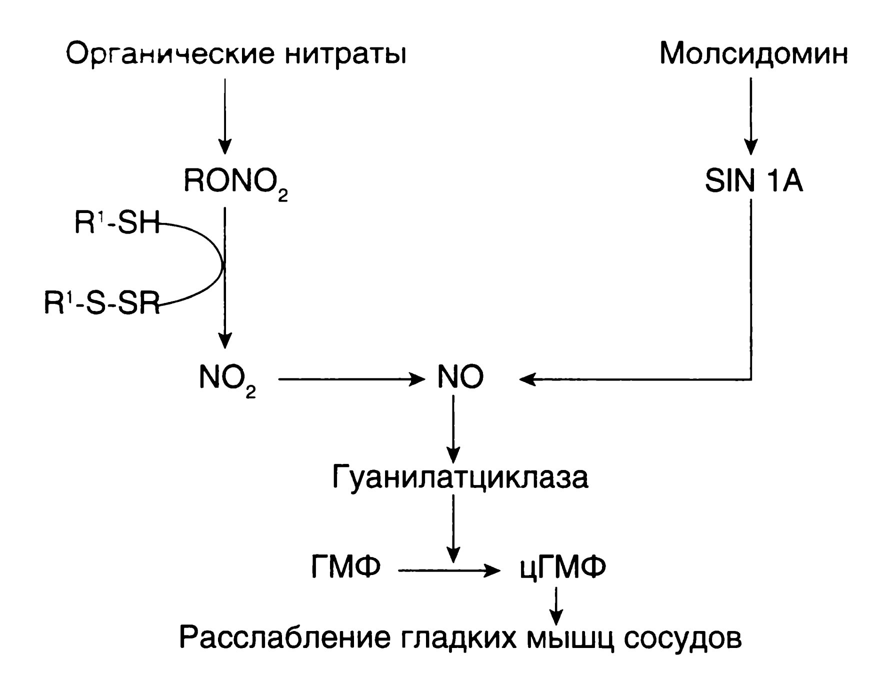


Рис. 15.18. Механизм антиангинального действия молсидомина

Показания: профилактика приступов стенокардии.

Побочные эффекты: гипотония, покраснение кожи лица, головная боль, головокружение, тошнота, диарея, снижение аппетита, аллергические реакции.

Противопоказания: кардиогенный шок, артериальная гипотензия, беременность (I триместр), период грудного вскармливания.

Амиодарон (Кордарон♠)

- Обладает антиангинальной и антиаритмической активностью. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. При приеме внутрь начало действия — от 2–3 дней до 2–3 мес, длительность действия также вариабельна — от нескольких недель до нескольких месяцев. После внутривенного введения максимальный эффект достигается через 15 мин и продолжается 1–3 ч.
- Биодоступность — 50%. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита десэтиламиодарона путем дейодирования. При продолжительном лечении концентрации йода могут достигать 60–80% концентрации амиодарона. Является ингибитором изоферментов цитохрома P450 CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 в печени. При при-

еме внутрь: начальный T½ (фаза 1) — 4–21 ч, T½ в фазе 2 — 25–110 дней. После внутривенного введения T½ составляет 4–10 дней. Выводится с желчью и почками. Назначают внутрь, внутривенно.

Рис. 15.19. (2-Бутил-3-бензофуранил) [4-[(2-диэтиламино)-этокси]-3,5-дийодфенил] метанон

Механизм антиангинального действия. Блокирует ионные каналы (главным образом калиевые, в меньшей степени — кальциевые и натриевые) мембран кардиомиоцитов, тормозит возбуждение α- и β-АР. Адреноблокирующая активность и блокада калиевых и кальциевых каналов приводят к отрицательному дромо- и хронотропному эффекту, уменьшается потребность миокарда в кислороде. Обладая свойством вазодилататора, снижает сопротивление коронарных сосудов.

Показания: стенокардия напряжения и покоя, предсердная и желудочковая экстрасистолия, WPW-синдром, трепетание и мерцание предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков; аритмии на фоне сердечной недостаточности.

Побочные эффекты и противопоказания: см. «Антиаритмические средства».

Кардиопротекторные средства

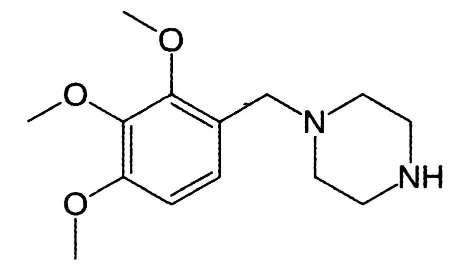


Рис. 15.20. 1-[(2,3,4-Триметоксифенил)метил]пиперазин (в виде дигидрохлорида)

Триметазидин (Предуктал*)

- Производное пиперазина. Обладает кардиопротективным, антиангинальным, антигипоксическим действием. Проходит через гистогематические барьеры.
- Биодоступность — 84%, T½ — 7,0 ч, концентрация в крови сохраняется в течение 24 ч. Выводится почками (около 60% — в неизмененном виде). Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Механизм действия.

- В кардиомиоцитах ингибирует митохондриальный фермент β-окисления жирных кислот — ацетилкоэнзим А ацетилтрансферазу (тиолазу), что способствует переключению энергопродукции от β-окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Значительно снижается потребность сердца в кислороде, лучше используется остаточный кислород, растет образование АТФ и креатинфосфата (рис. 15.21).
- Задерживает активацию анаэробного гликолиза, ликвидирует внутриклеточный ацидоз.
- Повышает в плазме крови активность глутатионпероксидазы, препятствующей перекисному окислению липидов в составе липопротеинов.

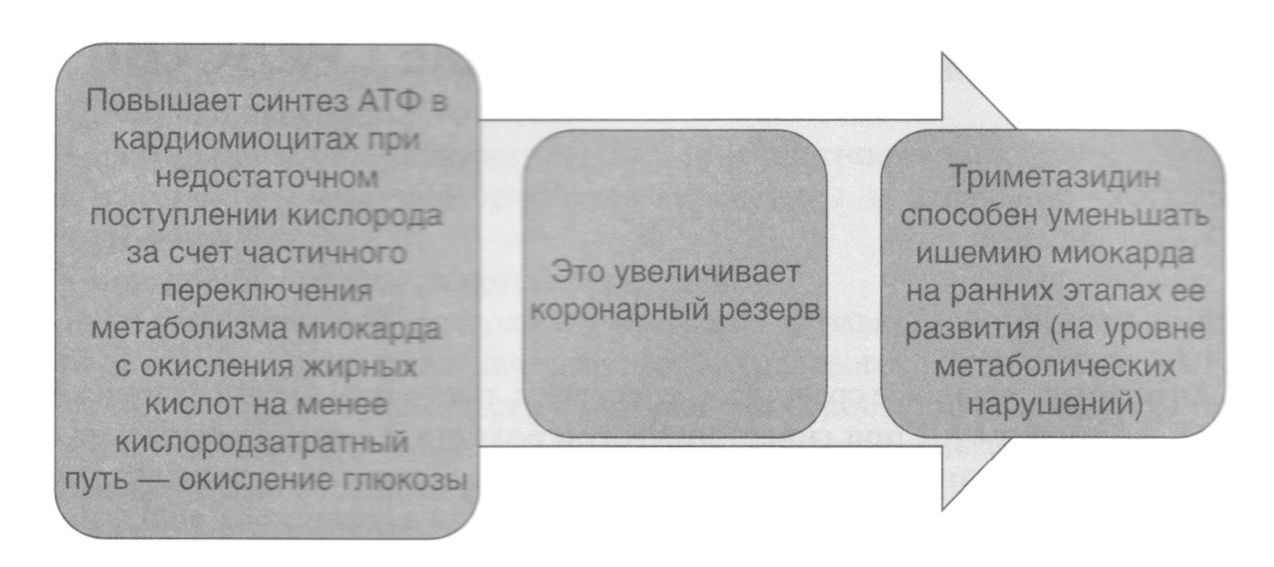


Рис. 15.21. Механизм действия триметазидина

Показания: профилактика приступов стенокардии (в составе комбинированной терапии).

Побочные эффекты: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль.

Противопоказания: болезнь Паркинсона, почечная недостаточность, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

Инфаркт миокарда — одна из клинических форм ИБС, протекающая с развитием ишемического некроза участка миокарда, обусловленного недостаточностью его кровоснабжения.

Принципы лечения инфаркта миокарда: наркотические анальгетики, седативная терапия, антиагреганты, антикоагулянты, фибринолитики, антиаритмические средства, плазмозаменители, коррекция кислотно-основного состояния, кислородотерапия: дыхание кислородом через носовые катетеры со скоростью 2–8 л/мин показано при артериальной гипоксемии (насыщение артериальной крови кислородом — менее 95%), симптоматическая терапия.

16. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Антигипертензивные средства — препараты, применяемые для лечения АГ.

АГ — синдром АД при гипертонической болезни и симптоматических АГ выше пороговых значений, определенных в результате исследований, продемонстрировавших связь с повышением сердечно-сосудистого риска и целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение АД ниже этих уровней АД.

Оптимальное — систолическое АД менее 120 мм рт.ст. и/или диастолическое АД менее 80 мм рт.ст.

Нормальное АД — давление в диапазоне систолического АД — 120–129 мм рт.ст. и/или диастолическое АД — 80–84 мм рт.ст.

Целевой уровень — уровень АД, различный для разных групп пациентов с АГ, достижение которого в процессе лечения позволяет добиться наиболее благоприятного соотношения пользы (снижение сердечно-сосудистого риска) и риска (неблагоприятные эффекты).

Гипертоническая болезнь — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение АД, не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ (симптоматические АГ).

Вторичная (симптоматическая) — АГ, обусловленная известной причиной, которую можно устранить с помощью соответствующего вмешательства.

Гипертонический криз — состояние, вызванное значительным повышением АД, ассоциирующееся с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД обычно с помощью внутривенной терапии.

Важными патогенетическими звеньями формирования и прогрессирования АГ являются:

- активация симпатоадреналовой системы (реализуется преимущественно через α- и β-АР);
- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе повышение продукции минералокортикоидов (альдостерона и др.), инициируемое, в частности, гиперактивацией РААС;
- нарушение мембранного транспорта катионов (Na^+, Ca^{2+}, K^+);
- увеличение реабсорбции Na^+ в почках;
- дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций [тканевого АТ (ангиотензин) II, эндотелина] и снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, NO, простациклина и др.);

- структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа, в том числе вследствие низкоинтенсивного неинфекционного воспаления;
- нарушение микроциркуляции (снижение плотности капилляров);
- нарушение барорецепторного звена системы центральной регуляции уровня АД;
- повышение жесткости крупных сосудов.

Всем пациентам с АГ, получающим лечение, независимо от возраста и степени риска рекомендуется в качестве первого целевого уровня снижать АД до значений менее 140/90 мм рт.ст., а при условии хорошей переносимости препаратов — до целевого уровня 130/80 мм рт.ст. или ниже в связи с доказанными преимуществами в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий являются пять групп антигипертензивных препаратов (Клинические рекомендации, 2020): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов AT II, β-АБ, блокаторы кальциевых каналов, диуретики.

СРЕДСТВА НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Классификация.

I. Центрального действия (снижающие тонус сосудодвигательного центра).

1. α_2-АМ: клонидин (Клофелин♠, гемитон℘, катапресан℘), метилдопа (метилдофа℘, Альдомет♠, Допегит♠), гуанфацин (Эстулик♠).
2. Агонисты имидазолиновых рецепторов: моксонидин (Физиотенз♠, Моксарел♠).

II. Периферического действия.

1. Ганглиоблокаторы: азаметония бромид (Пентамин♠), трепирия йодид (гигроний℘).
2. Симпатолитики: резерпин в составе комбинированных препаратов.
   - Адельфан эзидрекс♠ (гидрохлортиазид, дигидралазин, резерпин), Норматенс♠ (дигидроэргокристин, клопамид, резерпин).
3. α-АБ.
   - $\alpha_1\alpha_2$-АБ: фентоламин (регитин℘), дигидроэрготоксин (Редергин♠).
   - α_1-АБ: празозин (минипресс℘), доксазозин (Кардура♠).
4. β-АБ.
   - $\beta_1\beta_2$-АБ: пропранолол (Анаприлин♠, Индерал♠, Обзидан♠).
   - β_1-АБ: метопролол (Эгилок♠, Беталок♠), атенолол (Бетакард♠), бисопролол (Конкор♠), небиволол (Небилет♠).
5. αβ-АБ: лабеталол (трандат℘) (исключен из Государственного реестра ЛС), карведилол (Дилатренд♠).

Нейротропные средства центрального действия

α_2-АМ: клонидин, метилдопа, гуанфацин — см. раздел «Адреномиметики прямого и непрямого действия».

Моксонидин (Физиотенз*, Моксарел*)

- Производное имидазолина, агонист имидазолиновых рецепторов. Биодоступность — 88%, прием пищи не влияет на всасывание препарата. Максимальная концентрация в крови — через 1 ч. Длительность действия после однократного приема — до 24 ч.
- Около 10–20% препарата подвергается биотрансформации в печени, основной метаболит — дегидрированный моксонидин, фармакодинамическая активность которого составляет около 10% от таковой моксонидина. T½ моксонидина и метаболита составляет 2,5 и 5 ч соответственно, выводится преимущественно почками, менее 1% — с желчью. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

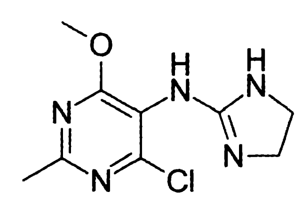


Рис. 16.1. 4-Хлор-5-(2-имидазолин-2-иламино)-6-метокси-2-метилпиримидин

Механизм действия. Высокоселективный агонист I_1-рецепторов, расположенных в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Возбуждая эти рецепторы нейронов солитарного тракта, моксонидин через систему тормозных интернейронов способствует угнетению активности сосудодвигательного центра и, таким образом, уменьшению нисходящих симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему: уменьшаются сердечный выброс, ОПСС, АД. Снижает уровень ренина, АТ II и альдостерона в плазме крови, обладает низким аффинитетом к α_2-АР. Препарат обеспечивает как краткосрочный (в основном за счет воздействия на симпатические центры головного мозга), так и долгосрочный (за счет подавления выброса ренина и улучшения экскреторной функции почек) антигипертензивный эффект. Уменьшает гипертрофию миокарда, способствует снижению гидролиза жиров, уменьшению свободных жирных кислот, усилению метаболизма глюкозы и повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня триглицеридов, повышению липопротеинов высокой плотности.

Показания: лечение гипертонической болезни, в том числе у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом.

Побочные эффекты: сухость во рту, сонливость (в начале лечения), отеки нижних конечностей.

Противопоказания: синдром слабости синусового узла, АВ-блокады, выраженная брадикардия, острая и хроническая сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

Нейротропные средства периферического действия: см. разделы «Холиноблокаторы», «Адреноблокаторы прямого и непрямого действия».

СРЕДСТВА МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Впервые натрия нитропруссид[℘] был использован в 1928 г., к 1955 г. получил применение в клинической медицине. Первый представитель антагонистов кальция — верапамил — получен в 1961 г., в 1966 г. синтезирован нифедипин, в 1971 г. — дилтиазем. Амлодипин был запатентован в 1982 г. и одобрен для ме-

дицинского применения в 1990 г. Миноксидил синтезирован в конце 1950-х, в качестве препарата для лечения гипертензии зарегистрирован в 1979 г., диазоксид одобрен для медицинского применения в 1973 г.

Классификация.

I. Блокаторы кальциевых каналов L-типа.

1. Фенилалкиламины: верапамил (Изоптин СР 240♠, финоптин℘, фаликард℘).
2. Дигидропиридины: нифедипин (Коринфар♠, Адалат♠, Фенигидин♠, Кордафен♠), амлодипин (нормодипин℘, Норваск♠).
3. Бензотиазепины: дилтиазем (дилзем℘, Кардил♠).

II. Активаторы калиевых каналов: диазоксид (гиперстат℘, эудемин℘), миноксидил♠.

III. Разные миотропные средства: гидралазин (апрессин℘), нитропруссида натрия дигидрат (Нанипрус♠), магния сульфат (Кормагнезин♠), бендазол (Дибазол♠), дротаверин (Но-Шпа♠).

Особенности препаратов по группам

Блокаторы кальциевых каналов L-типа

Трансмембранный перенос ионов Ca^{2+} осуществляется через специальные потенциалзависимые кальциевые каналы. Каналы L-типа локализованы в кардиомиоцитах, в клетках проводящей системы сердца (синоаурикулярном и АВ-узлах), гладкомышечных клетках артериальных сосудов. Они открываются при деполяризации мембраны, обусловливают медленный вход ионов Ca^{2+} в клетку и формирование медленного кальциевого потенциала. Вход в клетки ионов Ca^{2+} становится пусковым механизмом для высвобождения этих ионов из внутриклеточных депо. Потенциалзависимые кальциевые каналы имеют белковую структуру. Потенциалчувствительным сенсором служит α_1-субъединица, которую и блокируют ЛС.

Механизм антигипертензивного действия. Потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа служат фармакологическими мишенями для блокаторов медленных кальциевых каналов — производных фенилалкиламина, бензотиазепина, дигидропиридина.

Блокада каналов L-типа производными фенилалкиламина и бензотиазепина приводит к нарушению входа ионов Ca^{2+} через них в ответ на деполяризацию. Под цитоплазматической мембраной не создается высоких концентраций Ca^{2+}, в связи с чем не происходит высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума; содержание Ca^{2+} в цитозоле недостаточно для соединения с тропонином C и активации сокращения. Фенилалкиламины и бензотиазепины снижают сократимость миокарда, уменьшают ЧСС, сердечный выброс, ОПСС, снижают АД. Фенилалкиламины в меньшей степени, чем бензотиазепины, влияют на кальциевые каналы сосудистой стенки.

Производные дигидропиридина практически не влияют на цитоплазматические потенциалзависимые кальциевые каналы миокарда и проводящей

системы сердца, отличаются большим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов. Они блокируют цитоплазматические кальциевые каналы L-типа гладкой мускулатуры сосудов, нарушая вход через эти каналы ионов Ca^{2+} в ответ на деполяризацию. Под цитоплазматической мембраной не создается высоких концентраций Ca^{2+}, поэтому он не высвобождается из саркоплазматического ретикулума, не образуется комплекс «кальций–кальмодулин», не активируется киназа легких цепей миозина, легкие цепи миозина не фосфорилируются, не происходит сокращения — сосуды расширяются.

Верапамил (Изоптин СР 240♣, финоптин℘, фаликард℘)

Рис. 16.2. α-[3-[[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]метиламино]пропил]-3,4-диметокси-α-(1-метилэтил)бензолацетонитрил (и в виде гидрохлорида)

- Производное фенилалкиламина. Биодоступность составляет 20–35% (эффект первого прохождения через печень), максимальная концентрация в крови — через 1–2 ч. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.
- Метаболизируется в печени с образованием норверапамила (20% от гипотензивной активности верапамила) и N-деалкилнорверапамила. T½ — 2–7 ч после однократного введения и 4–12 ч — после повторного приема. Выводится в небольшом количестве в неизмененном виде (3–4%), остальная часть — в виде метаболитов (70%) почками, около 25% — с желчью. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, внутривенно.

Фармакологические эффекты: антигипертензивный, антиаритмический, антиангинальный, гиполипидемический (снижает уровень липопротеинов низкой плотности, повышает уровень липопротеинов высокой плотности), повышает толерантность к глюкозе (усиливает захват глюкозы гепатоцитами, подавляет секрецию глюкагона), нефропротекторный (увеличивает почечный кровоток, уменьшает протеинурию).

Показания: лечение гипертонической болезни (внутрь 2–3 раза в сутки), купирование гипертонического криза (внутривенно); пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия, мерцание и трепетание предсердий, профилактика приступов стенокардии (в том числе стенокардии Принцметала).

Побочные эффекты: синусовая брадикардия, АВ-блокада, симптомы сердечной недостаточности, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, атонические запоры, периферические отеки, гиперемия лица.

Противопоказания: кардиогенный шок, брадикардия, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II–III степени, острый период инфаркта миокарда, сердечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Дилтиазем (дилзем℘, Кардил♠)

- Производное бензотиазепина. Биодоступность — 40% (эффект первого прохождения через печень), максимальная концентрация в плазме крови — через 4–6 ч.
- Метаболизируется в печени путем деацетилирования, деметилирования при участии цитохрома P450. Выводится с желчью (65%), в меньшей степени почками (35%). T½ — 1–3 ч (при внутривенном введении), 3,0–4,5 ч (при приеме внутрь). Назначают внутрь 3–4 раза в сутки, внутривенно.

Фармакологические эффекты: антигипертензивный, антиаритмический, антиангинальный.

Показания к назначению, побочные эффекты, противопоказания: см. «Верапамил».

Рис. 16.3. (2S-цис)-3-(Ацетокси)-5-[2-(диметиламино)этил]-2,3-дигидро-2-(4-метоксифенил)-1,5-бензотиазепин-4(5H)-он (в виде гидрохлорида)

Нифедипин (Коринфар♠, Адалат♠, Фенигидин♠, Кордафен♠)

- Производное 1,4-дигидропиридина. Биодоступность — 40–60% (эффект первого прохождения через печень). Время наступления эффекта: 20 мин — при пероральном приеме, 5 мин — при сублингвальном приеме; длительность эффекта — 4–6 ч (12–24 ч — для пролонгированных форм). Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.
- Полностью подвергается метаболизму в печени при участии изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 цитохрома P450. Выводится в виде неактивных метаболитов в основном почками (80%) и с желчью (20%). T½ — 2–4 ч, для пролонгированных форм — 3,8–16,9 ч. Назначают внутрь 3 раза в сутки, сублингвально, внутривенно.

Рис. 16.4. Диметиловый эфир 2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты

Фармакологические эффекты: антигипертензивный, антиангинальный, антиагрегантный, антиатерогенный.

Показания: лечение гипертонической болезни, купирование гипертонического криза (внутривенно, сублингвально), купирование и профилактика приступов стенокардии (в том числе стенокардии Принцметала), легочная гипертензия.

Побочные эффекты: тахикардия, периферические отеки (лодыжек, стоп, голеней), гиперемия кожи лица, атонические запоры, головная боль, угнетение кроветворения.

Противопоказания: хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, синдром слабости синусового узла, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, нестабильная стенокардия, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

Рис. 16.5. (±)-2-[(2-Аминоэтокси) метил]-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридин дикарбоновой кислоты 3-этил-5-метиловый эфир

Амлодипин (нормодипин℘, Норваск♣)

- Производное 1,4-дигидропиридина, смесь стереоизомеров, фармакологически активным является S-амлодипин. Биодоступность — 64–80%. Проходит через ГЭБ. Максимальная концентрация в крови — через 6–12 ч.
- Биотрансформация — в печени с образованием неактивных метаболитов. T½ — 35–48 ч, выводится почками преимущественно в виде метаболитов (60%), 10% — в неизменном виде, 20–25% — с желчью. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Фармакологические эффекты: антигипертензивный, антиангинальный, антиагрегантный.

Особенности: улучшенный фармакокинетический профиль, высокая вазоселективность, пролонгированное действие, более плавное нарастание концентрации препарата в плазме крови. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения ЧСС. Отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного действия отличает от верапамила и дилтиазема, применение которых нежелательно при фракции выброса левого желудочка меньше 40%, а отсутствие рефлекторной тахикардии — от нифедипина и других дигидропиридинов.

Показания: лечение гипертонической болезни, стабильная и вазоспастическая стенокардия.

Побочные эффекты, противопоказания: см. «Нифедипин».

Активаторы калиевых каналов

Механизм действия. Активируют (открывают) АТФ-зависимые калиевые каналы, повышается выход ионов K^+ из гладкомышечных клеток стенки сосудов, происходит гиперполяризация мембраны. Закрываются потенциалзависимые кальциевые каналы, внутриклеточное содержание ионов Ca^{2+} уменьшается. Происходит мышечное расслабление, вазодилатация и снижение АД. Расширяют преимущественно резистивные сосуды (артериолы), мало изменяют тонус емкостных вен и венозный возврат крови к сердцу (рис. 16.6).

Диазоксид (гиперстат℘, эудемин℘)

- Производное бензотиадиазина (тиазид). Гипотензивное действие развивается через 1 мин после внутривенного введения, достигает максимума через 2–5 мин и продолжается до 2–12 ч.
- Метаболизируется в печени. Выводится почками: 50% — в неизмененном виде, остальная часть — в виде метаболитов. T½ — 2–28 ч. Назначают внутривенно.

Показания: гипертонический криз. Препарат резерва.

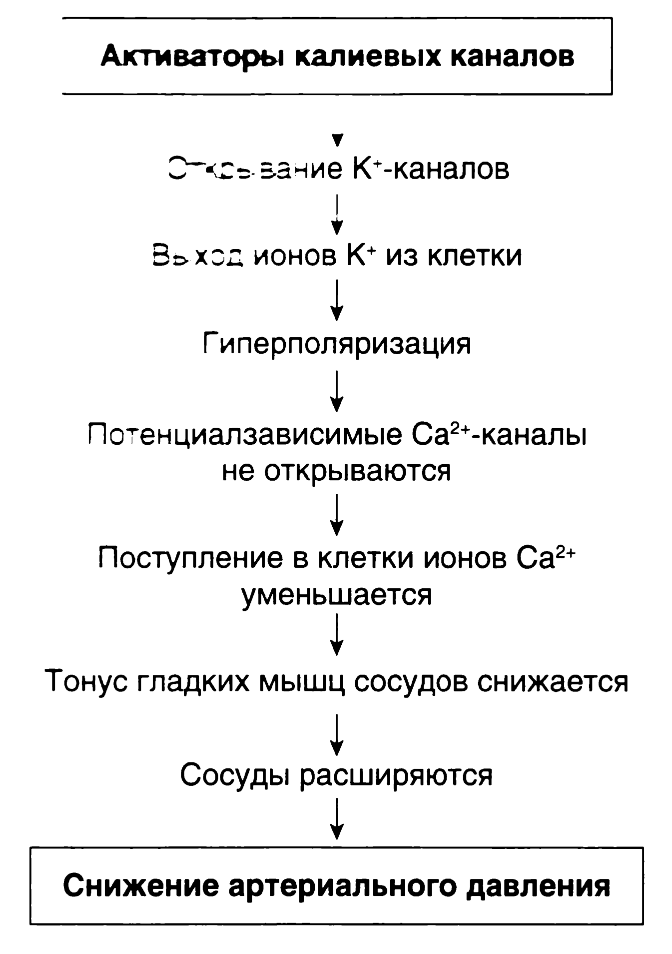


Рис. 16.6. Механизм действия активаторов калиевых каналов (Харкевич Д.А., 2021)

Побочные эффекты: тахикардия, увеличение сердечного выброса, повышение потребности миокарда в кислороде, ортостатический коллапс, задержка Na^+ и воды (отечность стоп и лодыжек, быстрое увеличение массы тела), гипертрихоз (у 20% пациентов), гипергликемия, гиперурикемия, покраснение кожи.

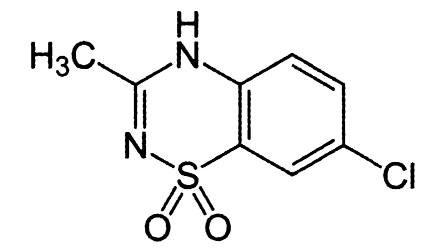


Рис. 16.7. 7-Хлор-3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (в виде натриевой соли)

Противопоказания: острое нарушение мозгового кровообращения, острая стадия инфаркта миокарда, период родов, период грудного вскармливания.

Миноксидил*

- Производное пиримидина, является также и агонистом оксида азота (NO), вследствие чего активирует фермент гуанилатциклазу, вовлеченную в процесс вазодилатации. Биодоступность — 90%. Фармакологически активен после метаболического превращения в печени в миноксидил NO-сульфат, гипотензивный эффект развивается через 2–4 ч, продолжительность действия — 24 ч вследствие накопления метаболита в сосудистой стенке.

Рис. 16.8. 6-(1-Пиперидинил)-2,4-пиримидиндиамин-3-оксид

- Подвергается биотрансформации в печени с образованием малоактивных метаболитов. Около 10–20% дозы выводится почками в неизмененном виде, остальное количество — в виде глюкуронидов. T½ — 3–4 ч. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

Показания: тяжелые формы АГ, резистентные к терапии другими антигипертензивными средствами. Препарат резерва.

Побочные эффекты, противопоказания: см. «Диазоксид».

Разные миотропные средства

Рис. 16.9. 1-Гидразинилфталазин

Гидралазин (апрессин®)

- Производное фталазина с гидразиновой группой (гидразинофталазин). Подвергается эффекту первого прохождения через печень, биодоступность — около 50% у «умеренных ацетиляторов» и 30% — у «быстрых ацетиляторов». Начало действия — через 5–30 мин, максимальная концентрация в плазме крови — через 1–2 ч, длительность действия — 3–8 ч.
- Биотрансформация — в печени до активных метаболитов. T½ — 2–8 ч, Выводится почками 52–90% (в неизмененном виде — 2–4% при приеме внутрь, 11–14% при внутривенном введении), с желчью — 10%. Назначают внутрь 3–4 раза в сутки, внутривенно.

Механизм действия.

- Задерживает инактивацию эндогенных сосудорасширяющих факторов, в том числе окиси азота, что обусловлено наличием в молекуле препарата гидразиновой группы.
- Нарушает вход Ca^{2+} в гладкомышечные клетки, тормозит высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо, препятствует фосфорилированию легких цепей миозина.
- Снижает активность дофамингидралазы, превращающей дофамин в норадреналин.

Расширяет преимущественно резистивные сосуды (артериолы и мелкие артерии), уменьшает ОПСС, снижает АД (в большей степени диастолическое, чем систолическое). На посткапиллярные емкостные сосуды влияет мало. За счет увеличения ударного выброса и ЧСС улучшает мозговое и периферическое кровообращение, повышает почечный кровоток. Уменьшает синтез TXA_2 — снижает агрегацию тромбоцитов.

Показания: АГ, гипертонический криз, застойная сердечная недостаточность, эклампсия.

Побочные эффекты: тахикардия, кардиалгия, отеки различной локализации, волчаночноподобный синдром, лимфаденопатия, периферические невриты, гиперемия лица, тошнота, рвота.

Противопоказания: системная красная волчанка, периферические невропатии, выраженный атеросклероз артерий, беременность, период грудного вскармливания.

Нитропруссида натрия дигидрат (Нанипрус♠)

Рис. 16.10. Динатриевая соль пентакис(циано-С)нитрозилферрата (2-) (и в форме дигидрата)

- Комплексное соединение, содержащее атом железа, нитрогруппу и пять цианогрупп. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, в грудное молоко. Гипотензивное действие наступает в течение 1–2 мин после начала инфузии и продолжается в течение 1–10 мин после ее окончания.
- Метаболизируется ферментами эритроцитов в метгемоглобин и цианиды, которые в печени трансформируются в тиоцианат при участии тиосульфата и фермента роданазы. T½ — 4 ч, 80% выводится почками в виде тиоцианата (20% — в неизмененном виде), а также с желчью. Назначают внутривенно.

Механизм действия. При внутривенном введении молекула нитропруссида натрия поступает в эритроцит, где получает электрон от атома железа в составе оксигемоглобина. Этот неферментативный перенос электрона приводит к образованию нестабильного радикала нитропруссида и метгемоглобина. Молекула нитропруссида спонтанно распадается на пять цианидных ионов и активную нитрозогруппу — NO. NO взаимодействует с глутатионом с образованием S-нитрозотиолов. Эти соединения активируют растворимую цитозольную гуанилатциклазу, которая обеспечивает синтез цГМФ. Повышение продукции цГМФ вызывает снижение содержания цитозольных свободных ионов Ca^{2+}, что приводит к релаксации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (рис. 16.11).

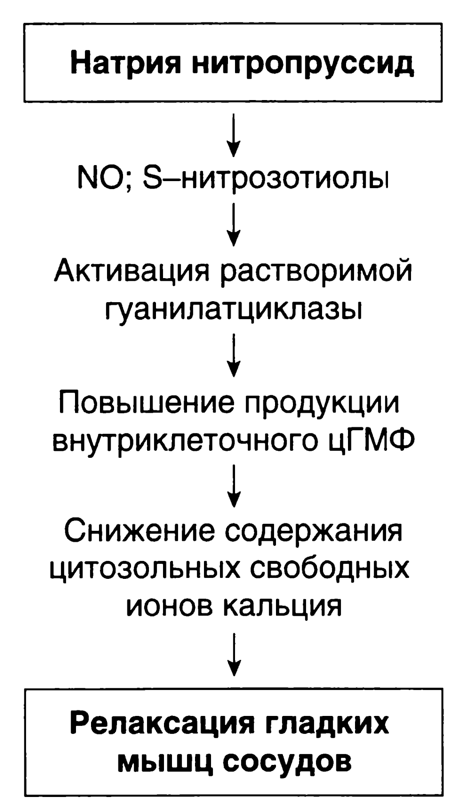


Рис. 16.11. Механизм действия натрия нитропруссида (Харкевич Д.А., 2021)

Натрия нитропруссид влияет на резистивные (артериолы, мелкие артерии) и на емкостные (венулы, мелкие вены) сосуды. Расширяя периферические артериальные сосуды, уменьшает постнагрузку, снижает напряжение левого желудочка, снижает АД. Расширяя периферические вены, уменьшает

преднагрузку на сердце, что приводит к улучшению системной и внутрисердечной гемодинамики, снижению давления в малом круге кровообращения; рефлекторно возникает тахикардия. Препарат повышает секрецию ренина, снижает агрегацию тромбоцитов.

Показания: гипертонический криз, острая левожелудочковая недостаточность, управляемая артериальная гипотензия.

Побочные эффекты: тахикардия, ортостатический коллапс, беспокойство, мышечные спазмы, гиперрефлексия, тошнота, рвота.

Противопоказания: повышенное внутричерепное давление, острое нарушение мозгового кровообращения, аортальный стеноз, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, атрофия зрительного нерва, глаукома, беременность, период грудного вскармливания.

Магния сульфат (Кормагнезин♠)

Антигипертензивный эффект — при парентеральном введении (внутримышечно, внутривенно). Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, в грудное молоко.

Длительность действия при внутривенном введении — 30 мин. Выводится почками.

Mg^{2+} является «физиологическим» антагонистом кальция и блокатором медленных кальциевых каналов и способен вытеснять кальций из мест связывания.

Механизм антигипертензивного действия обусловлен прямым миотропным действием, угнетением вазомоторного центра, отрицательным и хроно- и инотропным эффектами, а также угнетением передачи возбуждения в вегетативных ганглиях.

Фармакологические эффекты: антигипертензивный, спазмолитический, токолитический, антиаритмический, противосудорожный; в больших дозах — снотворный, наркотический.

Показания (к парентеральному введению): гипертонический криз, полиморфная желудочковая тахикардия (по типу «пируэт»), энцефалопатия, эклампсия, угроза преждевременных родов, эпилептический синдром, отравление солями тяжелых металлов.

Побочные эффекты (при парентеральном введении): симптомы гипермагниемии — брадикардия, угнетение АВ-проводимости, диплопия, выраженная гипотензия, угнетение ЦНС, снижение глубоких сухожильных рефлексов, угнетение дыхательного центра, тошнота, рвота, полиурия, парестезии.

Противопоказания (к парентеральному введению): гипермагниемия, угнетение дыхательного центра, брадикардия, АВ-блокада, выраженная почечная недостаточность, предродовой период (за 2 ч до родов), беременность, период грудного вскармливания.

Рис. 16.12. 2-(Фенилметил)-1Н-бензимидазол

Бендазол (Дибазол♠)

Производное бензимидазола, спазмолитик миотропного действия, оказывает стимулирующее влияние на синаптическую передачу в спинном мозге. При внутримышечном введении гипотензивное действие наступает в течение 30–60 мин, при внутривенном —

в течение 15–20 мин. Продолжительность действия — 2–3 ч. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, внутривенно, внутримышечно.

Механизм антигипертензивного действия. Блокирует ФДЭ и способствует накоплению цАМФ в клеточной цитоплазме миофибрилл, что, в свою очередь, сопровождается снижением уровня Ca^{2+} и мышечным расслаблением. Расслабление гладких мышц периферических артерий сопровождается снижением ОПСС и АД. Гипотензивная активность умеренная, эффект непродолжителен.

Показания: гипертонический криз (внутривенно, внутримышечно), АГ, спазм гладкой мускулатуры внутренних органов (язвенная болезнь желудка, спазм привратника, кишечника и др.), остаточные явления полиомиелита, паралича лицевого нерва.

Побочные эффекты: головокружение, головная боль, чувство жара, повышенное потоотделение, тошнота.

Противопоказания: заболевания, сопровождающиеся повышенным мышечным тонусом или судорожным синдромом, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

Дротаверин (Но-Шпа♠)

Рис. 16.13. 1-[3,4-Диэтоксифенил)метилен]-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (в виде гидрохлорида)

- Производное изохинолина, спазмолитик миотропного действия. Биодоступность — 65% (эффект первого прохождения через печень). Время достижения максимальной концентрации в крови — 45–60 мин. Не проникает через ГЭБ.
- Метаболизируется в печени путем О-дезэтилирования, метаболиты конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Главный метаболит — 4'-дезэтилдротаверин, другие — 6-дезэтилдротаверин и 4'-дезэтилдротавералдин. T½ — 8–10 ч, более 50% выводится почками (преимущественно в виде метаболитов) и около 30% — с желчью. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки, внутримышечно, подкожно.

Механизм антигипертензивного действия. Снижает поступление ионизированного активного Ca^{2+} в гладкомышечные клетки за счет ингибирования ФДЭ и внутриклеточного накопления цАМФ, который активирует цАМФ-

зависимое фосфорилирование киназ легких цепей миозина. Фосфорилирование киназ легких цепей миозина приводит к снижению их аффинности к ионам Ca^{2+} — кальмодулиновому комплексу, в результате чего инактивированная форма киназ легких цепей миозина поддерживает мышечное расслабление. Кроме этого, цАМФ влияет на цитозольную концентрацию ионов Ca^{2+} благодаря стимулированию транспорта этих ионов в экстрацеллюлярное пространство и саркоплазматический ретикулум. Происходит расширение кровеносных сосудов, снижение АД, повышение минутного объема сердца, понижение тонуса гладких мышц внутренних органов. Может быть использован в качестве спазмолитика в случаях, когда противопоказаны М-ХБ.

Показания: гипертонический криз (в комплексной терапии); спазм периферических сосудов (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно), сосудов головного мозга, коронарных артерий; спазм гладкой мускулатуры ЖКТ, желчевыводящих путей и МВП; угроза выкидыша.

Побочные эффекты: тахикардия, головокружение, чувство жара, повышенная потливость, тошнота, запоры.

Противопоказания: кардиогенный шок, аденома предстательной железы, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВУЮ СИСТЕМУ

Поиск ингибиторов ренина ведется с 1970-х гг., прямой ингибитор ренина алискирен был зарегистрирован в 2007 г. В 1975 году американские исследователи Д. Кушман, М. Ондетти и Б. Рубин синтезировали первый непептидный представитель ингибиторов АПФ, который получил название «каптоприл». Препарат был запатентован в 1976 г. и одобрен для медицинского применения в 1980 г. В 1986 г. был синтезирован первый блокатор AT_1 рецепторов — лозартан.

РААС играет важную роль в регуляции АД. Ренин секретируется почками в ответ на снижение объема циркулирующей крови и АД и расщепляет субстратный ангиотензиноген до неактивного декапептида AT I. AT I превращается в активный октапептид AT II под действием АПФ. AT II взаимодействует с клеточными рецепторами и вызывает вазоконстрикцию, высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников и пресинаптических нервных окончаний. Он также стимулирует секрецию альдостерона и реабсорбцию Na^+. Кроме того, AT II подавляет высвобождение ренина, таким образом обеспечивая систему механизмом отрицательной обратной связи. AT II действует на различных уровнях (сосудистое русло, симпатическая нервная система, мозговой слой надпочечников), повышая ОПСС и АД (рис. 16.14).

Ренин — первый этап каскада РААС, является протеолитическим ферментом, образуется из предшественника — проренина, секретируется в юкстагломерулярном аппарате почек миоэпителиоидными клетками приносящей артериолы клубочка.

Факторы, оказывающие регуляторное влияние на высвобождение ренина:

- барорецепторный аппарат в афферентных артериолах почек, который активируется снижением и угнетается повышением перфузионного давления в почечных сосудах;

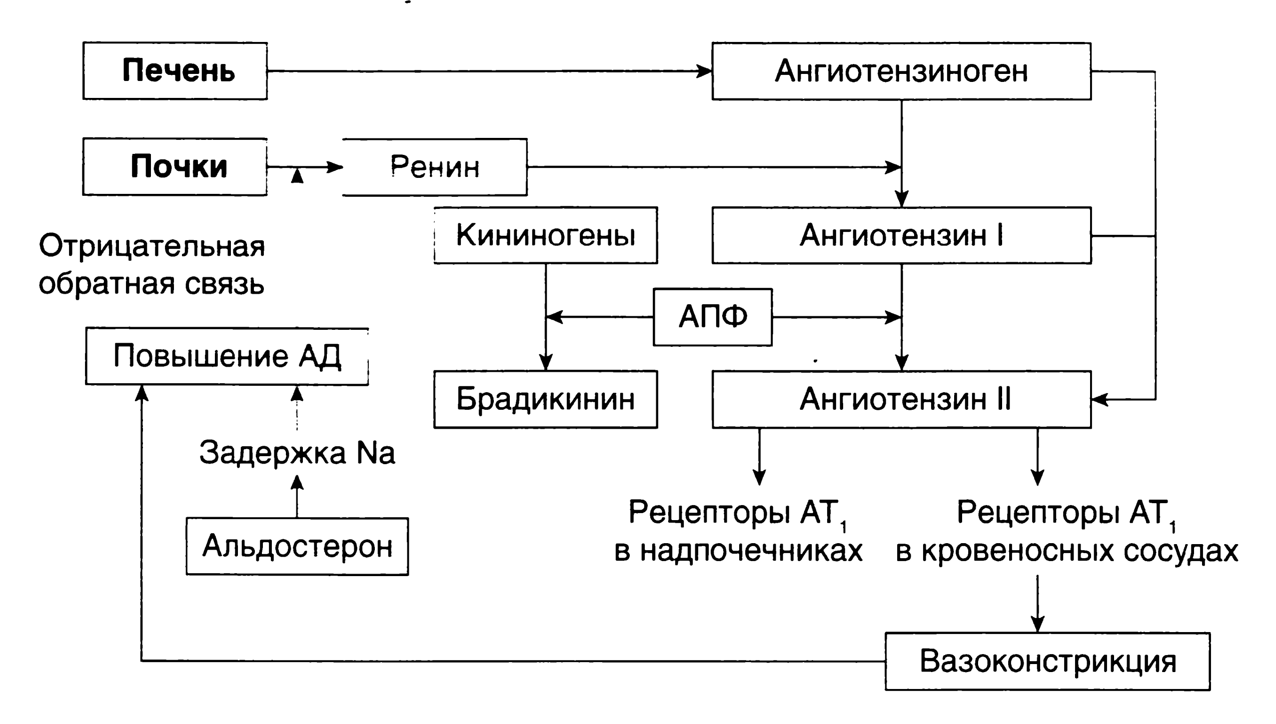


Рис. 16.14. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

- изменение концентрации Na^+, сенсором которой являются клетки дистальных канальцев почек (*macula densa cells*): чем больше Na^+ в моче дистального канальца, тем выше уровень секреции ренина;
- активирующее действие симпатической нервной системы, которое осуществляется через β_1- и β_2-АР;
- прямое угнетающее действие АТ II и альдостерона по механизму отрицательной обратной связи.

Секреция ренина является ключевым фактором активации РААС. Кроме почек, образование ренина происходит в эндотелии кровеносных сосудов многих тканей, миокарде, головном мозге, слюнных железах, клубочковой зоне коры надпочечников. Субстратом для ренина служит ангиотензиноген. Ангиотензиноген — α_2-глобулин, содержащий более чем 400 аминокислотных остатков. Образование ангиотензиногена происходит в основном в печени, а также в периваскулярной жировой ткани, фибробластоподобных клетках и стимулируется глюкокортикоидами, эстрогенами, тиреоидными гормонами, провоспалительными цитокинами (интерлейкином-1, фактором некроза опухоли-α). Ренин гидролизует пептидную связь в молекуле ангиотензиногена и отщепляет N-концевой декапептид (АТ I), не имеющий биологической активности. Под действием карбоксидипептидилпептидазы, или антиотензинпревращающего фермента, выявленного в эндотелиальных клетках, легких и плазме крови, с С-конца АТ I удаляются две аминокислоты и образуется октапептид — АТ II.

АТ II при участии аминопептидаз превращается в АТ III — гептапептид, проявляющий активность АТ II. Однако концентрация гептапептида в плазме крови в 4 раза меньше концентрации октапептида, и поэтому большинство эффектов являются результатом действия АТ II.

Дальнейшее расщепление АТ II и АТ III протекает при участии специфических протеаз (ангиотензиназ). АТ II оказывает стимулирующее действие на секрецию альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников, который, в свою очередь, вызывает задержку ионов Na^+ и воды, повышает объем циркулирующей крови и АД. АТ II, присутствуя в крови в высоких концентрациях, оказывает мощное вазоконстрикторное действие и другие многочисленные негативные эффекты: увеличение окислительного стресса и снижение биодоступности оксида азота с активацией апоптоза эндотелия, ремоделирование сосудов, повышение артериальной жесткости, ускорение развития атеросклероза. АТ II является ключевым медиатором поражения органов-мишеней при АГ. Он вызывает гипертрофию миокарда, сужение коронарных артерий и удлинение интервала *QT* на электрокардиограмме, в головном мозге — повышение активности симпатической части вегетативной нервной системы, ухудшение мозгового кровообращения, в почках — увеличение продукции ренина, нефропатию, альбуминурию и фиброз. Поражение органов-мишеней может привести к развитию инфаркта миокарда, инсульта, сердечной, почечной недостаточности.

Альдостерон — третий компонент, действует на дистальные канальцы почек и способствует выделению из организма K^+, Mg^{2+} и реабсорбции Na^+, Cl^-, воды. Возрастает объем циркулирующей крови, повышается АД, усиливается почечный кровоток. Рецепторы к альдостерону имеются не только в почках, но и в сердце, сосудах.

РААС и ее роль в организме: принимает участие в поддержании нормального показателя АД; обеспечивает равновесие воды и солей в организме; поддерживает кислотно-основной баланс крови; участвует в процессах роста и дифференцировки тканей, модуляции процессов воспаления и апоптоза; потенцирует синтез и секрецию некоторых нейрогуморальных субстанций.

РААС играет роль в формировании и прогрессировании АГ, хронической сердечной недостаточности, хронических заболеваний почек, системного атеросклероза.

Классификация.

1. Ингибиторы ренина.
   - Алискирен (расилез℘).
2. Ингибиторы АПФ (ингибиторы синтеза АТ II).
   - I поколения (короткого действия, назначают 3–4 раза в сутки).
     – Каптоприл (Капотен♠).
   - II поколения (средней продолжительности действия, назначают 2 раза в сутки).
     – Эналаприл (Ренитек♠, Эднит♠, Энап♠).
   - III поколения (длительного действия, назначают 1 раз в сутки).
     – Фозиноприл (Моноприл♠).
     – Лизиноприл (диротон℘).

3. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (AT_1).
   - Лозартан (Козаар◆, Лозап◆).
   - Валсартан (Диован◆).
   - Телмисартан (Микардис◆).
4. Ингибиторы вазопептидаз.
   - Омапатрилат◆ (ванлев◆).

Особенности препаратов по группам

Ингибиторы ренина

Вещества, угнетающие продукцию ренина, наиболее эффективны при повышенном его высвобождении. Последнее возникает при следующих ситуациях:

- при снижении давления и уменьшении объема крови в афферентных артериолах почечных клубочков;
- при снижении содержания NaCl в дистальных канальцах почек [сигнал идет от эпителиальных клеток плотного пятна (*macula densa*) к юкстагломерулярным клеткам, с которыми они контактируют];
- при повышении тонуса адренергической иннервации;
- при повышенной продукции простациклина и $ПГЕ_2$.

Исходя из этих данных, продукцию ренина можно уменьшить, понижая тонус адренергической иннервации. Это можно осуществить за счет снижения центрального симпатического тонуса (клофелин, метилдопа), блокады передачи импульсов на уровне пресинаптических окончаний (резерпин) и β_1-АР [пропранолол (Анаприлин◆) и др.]. В гипотензивном действии указанных нейротропных препаратов снижение выделения ренина имеет определенное значение, но оно небольшое.

Алискирен (расилез℘)

Рис. 16.15. (2S, 4S, 5S, 7S)-5-Амино-N-(2-карбамоил-2,2-диметилэтил)-4-гидрокси-7-{[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил]метил}-8-метил-2-(пропан-2-ил)нонанамид

- Прямой селективный ингибитор ренина непептидной структуры. Максимальная концентрация в плазме крови — через 1–3 ч.
- Примерно 1,4% дозы подвергается биотрансформации в печени при участии изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Выводится в неизмененном виде с желчью (91%), почками (менее 1%). T½ — 40 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Механизм действия. Алискирен действует, связываясь с активным участком молекулы ренина, предотвращая связывание ренина с ангиотензиногеном и тем самым блокируя образование АТ I, предшественника АТ II.

Препарат ингибирует РААС на стадии лимитирующей скорость реакции, в отличие от ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов АТ, блокирующих систему на более поздних этапах. Имеет избирательную тропность к ренину плазмы: он связывает каталитический центр активности ренина, не снижает его концентрации в плазме. Алискирен нейтрализует подавление отрицательной обратной связи, в результате чего снижается активность ренина (на 50–80% у больных АГ), а также концентрация АТ I и АТ II. Прямая блокада ренина с помощью алискирена является одной из наиболее доступных стратегий для улучшения долгосрочного прогноза (рис. 16.16).

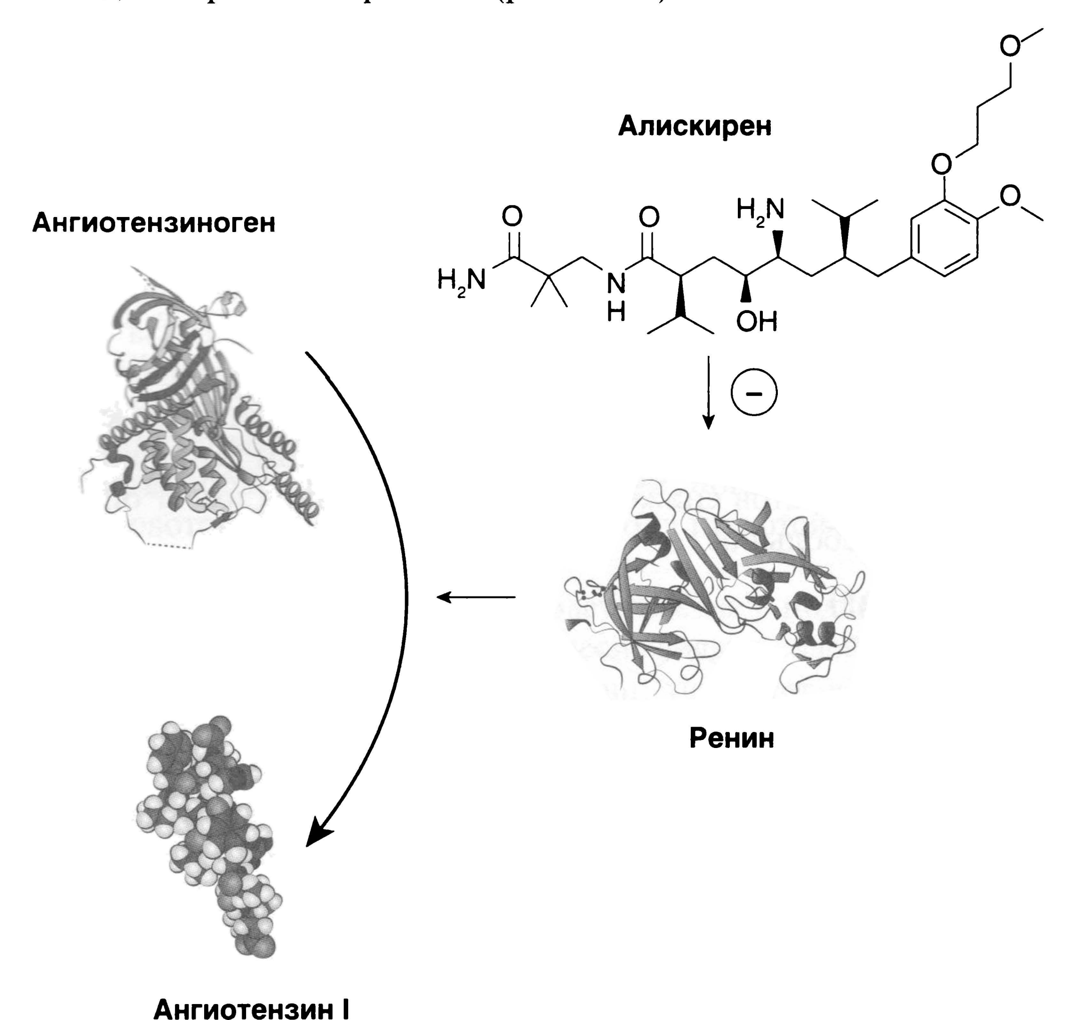


Рис. 16.16. Механизм действия алискирена

Фармакологические эффекты.

- Антигипертезивный.
- Регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с АГ.
- Нефропротективный: снижение количества рениновых и прорениновых рецепторов в почках, уменьшение профибротических процессов и апоптоза подоцитов.

Показания: АГ.

Побочные эффекты: сухой кашель, периферические отеки, гиперкалиемия, диспепсические расстройства.

Противопоказания: ангионевротический отек в анамнезе при применении алискирена, тяжелая хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

АПФ (кининаза II) образуется в эндотелии сосудов, в легких, почках и других периферических тканях, способствует превращению АТ I в высокоактивный АТ II. Физиологические эффекты АПФ двояки. С одной стороны, он превращает АТ I в АТ II, являющийся одним из самых мощных вазоконстрикторов. С другой стороны, являясь кининазой II, разрушает кинины — тканевые сосудорасширяющие гормоны.

Соответственно, фармакологическое ингибирование этого фермента блокирует системный и органный синтез АТ II и накапливает в крови и тканях кинины. Клинически эти эффекты проявляются выраженным гипотензивным действием, в основе которого лежит снижение общего периферического и локального почечного сопротивления.

Механизм действия. Угнетение образования АТ II с помощью ингибиторов АПФ способствует улучшению функции эндотелия, снижению уровня маркеров воспаления и тромбообразования, замедлению атерогенеза (рис. 16.17).

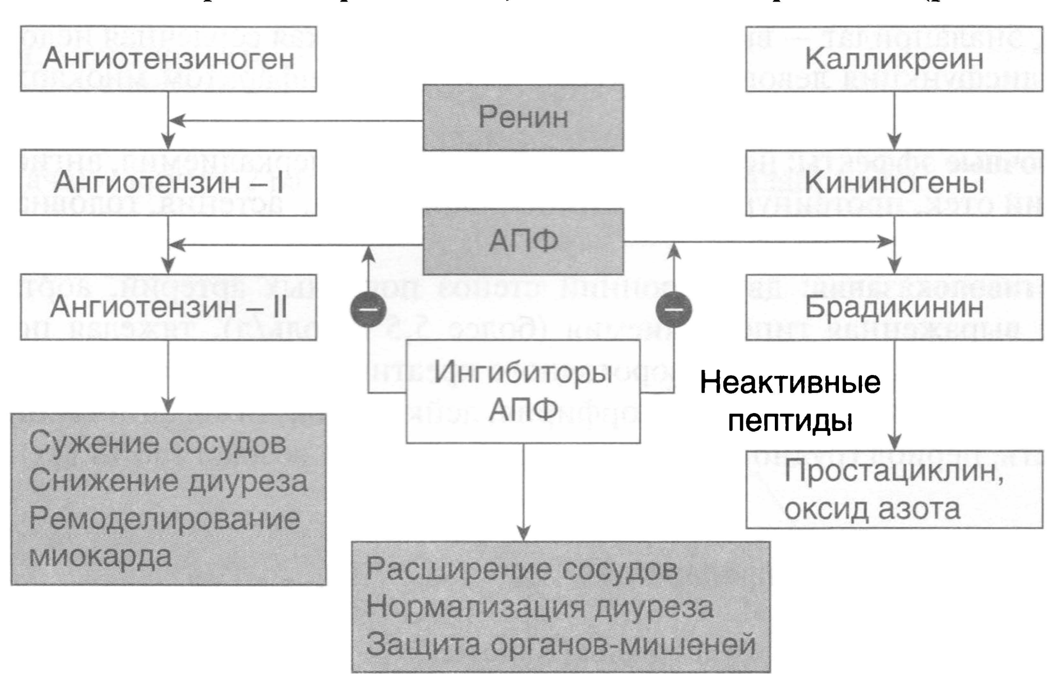


Рис. 16.17. Механизм действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Важной особенностью является торможение распада и повышение уровня брадикинина, который способствует высвобождению оксида азота и дилатации артерий, снижает АД и дает кардиопротективный эффект, предотвращает апоптоз. Брадикинин также стимулирует синтез в эндотелии сосудов ПГЕ2 и ПГ12 (простациклина) — мощных вазодилататоров и тромбоцитарных антиагрегантов. Блокирование АПФ потенциально повышает уровень кининов в тканях сердца и сосудистой стенки.

Основное действие связано с уменьшением образования АТ II. Это проявляется меньшей активацией ангиотензиновых рецепторов сосудов и коры надпочечников, а также уменьшением стимулирующего влияния на симпатическую иннервацию (в ЦНС и на периферии). При этом тонус резистивных сосудов снижается, в меньшей степени происходит расширение вен. Уменьшается высвобождение минералокортикоида альдостерона, что приводит к меньшей задержке в организме ионов Na^{+} и сокращению объема экстрацеллюлярной жидкости. Все это в целом вызывает снижение ОПСС. Сердечный выброс и ЧСС существенно не изменяются.

Фармакологические эффекты.

- Артериальная (уменьшение постнагрузки), венозная (уменьшение преднагрузки), коронарная вазодилатация.
- Предотвращение дилатации полости левого желудочка, ремоделирования сердца, обратное развитие гипертрофии левого желудочка.
- Дилатация афферентных и эфферентных артериол почек (уменьшение внутриклубочковой гипертонии); торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, клеток эпителия почечных канальцев и фибробластов.
- Снижение атерогенных фракций липидов липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и повышение липопротеинов высокой плотности.

Показания: купирование гипертонического криза (каптоприл — сублингвально, эналаприлат — внутривенно), АГ; хроническая сердечная недостаточность; дисфункция левого желудочка, вызванная инфарктом миокарда; диабетическая нефропатия.

Побочные эффекты: непродуктивный кашель, гиперкалиемия, ангионевротический отек, протеинурия, гипотония, парестезии, астения, головная боль, головокружение.

Противопоказания: двусторонний стеноз почечных артерий, аортальный стеноз, выраженная гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л), тяжелая почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина — более 300 мкмоль/л), гематологические нарушения (порфирия, лейкопения, тяжелая анемия), беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

Особенности отдельных препаратов

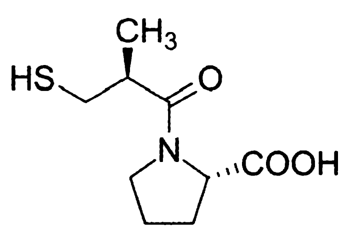


Рис. 16.18. (2S)-1-[(2S)-2-Метил-3-сульфанилпропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота

Каптоприл (Капотен♠)

- В химической структуре содержит сульфгидрильную группу, обладает липофильными свойствами, действует как активный препарат. Биодоступность — 35–40% (эффект первого прохождения через печень). Максимальная концентрация в крови при приеме внутрь — через 1 ч, длительность действия — 8 ч. При сублингвальном приеме эффект — через 15–20 мин. Через ГЭБ не проходит, проходит через плаценту, проникает в грудное молоко.

- Подвергается биотрансформации в печени с образованием дисульфидного димера каптоприла и каптоприл-цистеиндисульфида, метаболиты фармакологически неактивны. Выводится почками в виде метаболитов и в неизмененном виде (40–50%). T½ — 2–3 ч. Назначают внутрь 3–4 раза в сутки, сублингвально.

Эналаприл (Ренитек♠, Эднит♠)

Рис. 16.19. (S)-1-[N-[1-(Этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин малеат

- Карбоксиалкилдипептид, липофильный, фармакологически активен после метаболического превращения в эналаприлат. Биодоступность — 40%, максимальная концентрация эналаприла в плазме крови — через 1 ч, эналаприлата — через 3–4 ч.
- Около 60% выводится почками (20% — в виде эналаприла и 40% — в виде эналаприлата) и 33% — с желчью (соответственно 6 и 27%). T½ — 11 ч. Назначают внутрь 2 раза в сутки, внутривенно (эналаприлат).

Лизиноприл (диротон℘)

Рис. 16.20. (2S)-1-[(2S)-6-Амино-2-[[(1S)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино]гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота

- Карбоксиалкилдипептид, по структуре и действию близок к эналаприлу, рассматривается как его лизиновый аналог, гидрофильный. Биодоступность — 25%, прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер низкая. Максимальная концентрация в крови — через 7 ч. Обладает пролонгированным действием.

- Биотрансформации не подвергается и выводится почками в неизмененном виде. Т½ — 12 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Фозиноприл (Моноприл♣)

Рис. 16.21. (4S)-4-Циклогексил-1-[1R-[-(S)-1-окси-2-метилпропокси](4-фенил-бутил)фосфинил] ацетил]-L-пролина пропионат (и виде натриевой соли)

- Содержит в молекуле остаток L-пролина (подобно лизиноприлу) и фосфинильную группу. Биодоступность — 40%, максимальная концентрация в крови — через 3 ч. Снижает в крови уровень эндотелина, являющегося мощным вазоконстриктором и фактором ремоделирования сосудов. Обладает пролонгированным действием.
- Фармакологически активен после метаболического превращения путем гидролиза в печени и слизистой оболочке ЖКТ в фозиноприлат. Выводится почками и с желчью. Т½ — 11,5 ч. При наличии почечной недостаточности полностью выводится с желчью, что снимает ограничения на применение у больных с нарушенными функциями почек. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Ангиотензиновые рецепторы — сопряженные с G-белком рецепторы, лигандами которых являются АТ II и его производные.

Ингибиторы АПФ полностью не блокируют биосинтез АТ II. Это связано с тем, что образование АТ II в тканях регулируется и другими ферментами. Так, в сердце переход АТ I в АТ II связан с ферментом химазой (сериновой протеазой) и др. Именно поэтому более полного выключения ренин-ангиотензиновой системы можно достигнуть только блокаторами ангиотензиновых рецепторов.

Эффекты АТ II реализуются через специфические, ангиотензиновые рецепторы (табл. 16.1). Два основных подтипа рецепторов АТ II: $АТ_1$ и $АТ_2$. $АТ_1$-рецепторы локализуются преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга. Наибольшее количество $АТ_2$-рецепторов обнаружено в тканях плода, в постнатальном периоде их количество снижается. У взрослых они экспрессируются в основном в клетках сердца, сосудов, надпочечников, почек, репродуктивных органов.

Классификация.

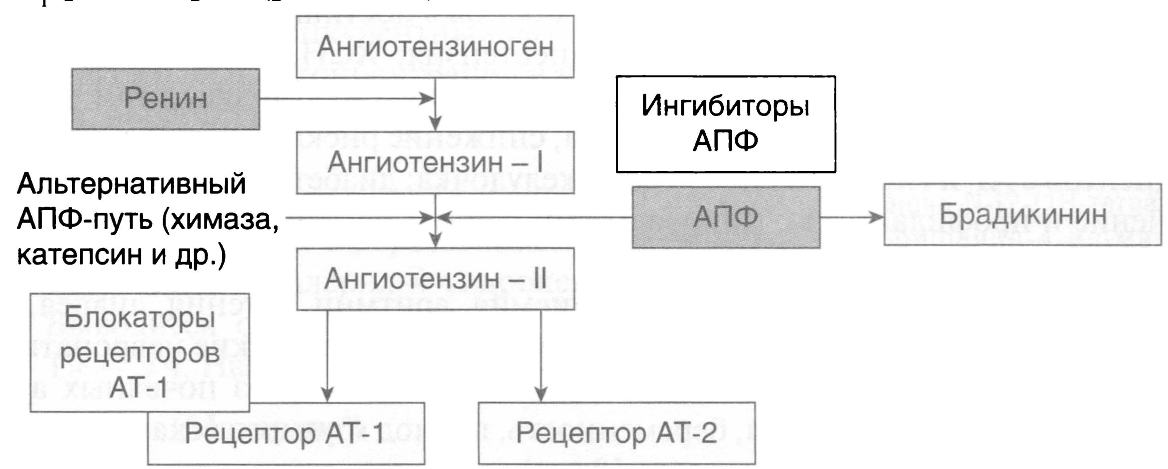
- Бифениловые производные тетразола: лозартан (Козаар♣).
- Бифениловые нететразоловые соединения: телмисартан (Микардис♣).
- Небифениловые нететразоловые соединения: эпросартан (Теветен♣).
- Негетероциклические соединения: валсартан (Диован♣).

Таблица 16.1. Эффекты стимуляции ангиотензиновых рецепторов

AT_1-рецепторы	AT_2-рецепторы
Вазоконстрикция	Вазодилатация
Стимуляция синтеза, секреции альдостерона, вазопрессина, высвобождение норадреналина	Натрийуретическое действие
Канальцевая реабсорбция Na^+	Высвобождение окиси азота и простациклина
Снижение почечного кровотока	Антипролиферативное действие
Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия миокарда	Стимуляция апоптоза
Торможение образования ренина	Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей

Механизм действия. Ассоциирован с воздействием на основные нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса — РААС и симпатоадреналовую систему. Лекарственные препараты вызывают блокаду эффектов ATII, опосредуемых через AT_1-рецепторы сосудов и надпочечников, такие как артериальная вазоконстрикция, задержка Na^- и воды, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда. Кроме того, они взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами адренергических нейронов, что приводит к значительному уменьшению высвобождения норадреналина в синаптическую щель и предотвращению симпатической вазоконстрикции.

Блокаторы рецепторов AT II отличаются высокой степенью селективности к AT_1-рецепторам (рис. 16.22).



- Вазоконстрикция
- Стимуляция синтеза, секреции альдостерона, вазопрессина
- Высвобождение норадреналина
- Канальцевая реабсорбация натрия
- Снижение почечного кровотока
- Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов
- Гипертрофия миокарда
- Торможение образования ренина

- Вазодилятация
- Натрийуретическое действие
- Высвобождение окиси азота и простациклина
- Антипролиферативное действие
- Стимуляция апоптоза
- Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей

Рис. 16.22. Механизм действия блокаторов ангиотензиновых рецепторов

Препятствуют действию AT II на AT_1 сосудов (расширяют сосуды), коры надпочечников (уменьшают секрецию альдостерона) и устраняют другие эффекты AT II. Блокада AT_1-рецепторов сопровождается активацией AT_2-рецепторов. Препараты способствуют реализации защитных эффектов AT II за счет усиления его воздействия на AT_2-рецепторы. Они вызывают системную вазодилатацию и снижение ОПСС без увеличения ЧСС; диуретический эффект, оказывают антипролиферативное действие, прежде всего в сердечно-сосудистой системе, блокирующее действие в отношении патологического ремоделирования органов-мишеней. Кроме того, в механизме действия заложен высокий профиль безопасности данной группы препаратов — исключена возможность накопления брадикинина и появления связанного с ним кашля, что часто встречается при приеме ингибиторов АПФ.

Фармакологические эффекты.

- Антигипертензивный.
- Снижение агрегации тромбоцитов, уменьшение содержания в крови триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, повышение количества липопротеинов высокой плотности.
- Нефропротективный: снижение протеинурии, уровня сывороточного креатинина, гиперурикемии в результате блокады в нефроцитах транспортных систем, участвующих в реабсорбции уратов.
- Предотвращение ремоделирования мозговых сосудов, дилатация церебральных артерий и регенерация нейронов в постишемическом периоде.

Показания: АГ; реноваскулярная гипертензия; ХСН, обусловленная систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, в том числе у больных, перенесших инфаркт миокарда; снижение риска развития инсульта у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка; диабетическая нефропатия (лечение и профилактика); микроальбуминурия и протеинурия недиабетической этиологии.

Побочные эффекты (редко): гиперкалиемия, аритмии, астения, диарея, нарушение вкусовых ощущений, нарушение сна, периферические невропатии.

Противопоказания: гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, артериальная гипотония, беременность, период грудного вскармливания, детский и подростковый возраст (до 18 лет).

Особенности отдельных препаратов

Лозартан (Козаар♠, Вазотенз♠)

Рис. 16.23. 2-Бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-метил]-1H-имидазол-5-метанол (в виде калиевой соли)

- Бифениловое производное тетразола, конкурентный антагонист АТ II. Биодоступность — 33% (эффект первого прохождения через печень). Максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3–4 ч соответственно. После однократного приема гипотензивное действие достигает максимума через 6 ч и постепенно (в течение 24 ч) уменьшается. Стабильное понижение АД наблюдается к 3–6-й неделе курсового применения. Обладает урикозурическим действием. Плохо проходит через ГЭБ.
- Подвергается биотрансформации путем карбоксилирования при участии изофермента CYP2C9 цитохрома Р450 с образованием основного метаболита (EXP3174), в 10–40 раз более активного, чем исходное вещество, а также неактивных метаболитов. Выводится почками (35%), с желчью (60%).
- Т½ лозартана составляет 1,5–2,0 ч и метаболита — 6–9 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Валсартан (Диован♣)

- Негетероциклическое соединение, по химической структуре близок к лозартану (по тетразолилфенил-бензильному фрагменту), но содержит в молекуле остаток аминокислоты L-валина); неконкурентный антагонист АТ II. Максимальная концентрация в крови — через 2 ч, биодоступность — 25%. Длительность действия — до 24 ч.
- Около 20% препарата биотрансформируется путем гидролиза с образованием неактивного метаболита (валерил-4-гидрокси-валсартан). Выводится с желчью (70%), почками (30%). Т½ — 9 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 16.24. (S)-N-(1-Карбокси-2-метилпроп-1-ил)-N-пентаноил-N-[2-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил-метил] амин

Телмисартан (Микардис♣)

Рис. 16.25. 2- (4-{[4-Метил-6-(1-метил-1 Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-2-пропил-1 Н-1,3-бензодиазол-1-ил]метил}фенил)бензойная кислота

- Высокоселективный (неконкурентный) блокатор AT_1-рецепторов, помимо блокирования ренин-ангиотензиновой системы, действует как агонист PPARS-γ (peroxisome proliferator-activated receptor, гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), активация которых играет

важную роль в регуляции метаболизма глюкозы и инсулина (повышает чувствительность тканей к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы в мышцах и тканях), а также обеспечивает противовоспалительный, антиоксидантный и антипролиферативный эффекты.

- Бифениловое нететразоловое соединение, неконкурентный антагонист АТ II. Биодоступность — 40–60% (эффект первого прохождения через печень). Антигипертензивный эффект развивается через 3 ч, сохраняется более 24 ч и стабилизируется в течение 4–8-недельного курсового применения.
- Метаболизируется в печени путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой с образованием неактивного ацилглюкуронида. Выводится преимущественно с желчью (85% неизмененного телмисартана и 11% глюкуронида), почечная экскреция не превышает 2%. Т½ — 20–30 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

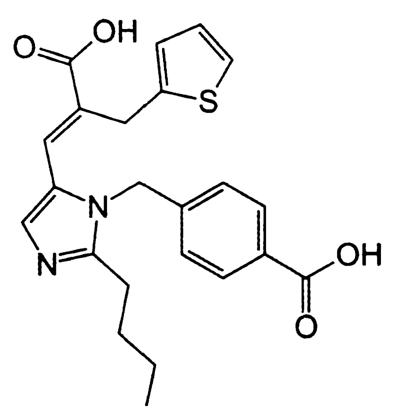


Рис. 16.26. 4-({2-Бутил-5-[2-карбокси-2-(тиофен-2-илметил) этил-1-ен-1-ил]-1 Н-имидазол-1-ил}метил)бензойная кислота

Эпросартан (Теветен♠)

- Небифениловое нететразоловое соединение, конкурентный антагонист АТ II. Блокирует выделение норэпинефрина из симпатических нервных окончаний из-за влияния на пресинаптические $АТ_1$-рецепторы. Биодоступность — 13%, максимальная концентрация в крови — через 1–2 ч.
- Подвергается незначительной биотрансформации в печени. Выводится в основном в неизмененном виде: с желчью — 90%, почками — 7%; менее 2% выводится почками в виде глюкуронидов. Т½ — 5–9 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Ингибиторы вазопептидаз

Альтернативным способом блокады РААС является ингибирование нейтральной эндопептидазы, отвечающей за распад натрийуретических пептидов. Натрийуретические пептиды тормозят активность РААС, обладают антипролиферативными свойствами и предотвращают процессы гипертрофии, снижают уровень ренина в плазме крови. Система натрийуретических пептидов представлена тремя разными изоформами: предсердным натрийуретическим пептидом, мозговым натрийуретическим пептидом, которые синтезируются главным образом в кардиомиоцитах, и эндотелиальным натрийуретическим препептидом типа С, который синтезируется в эндотелиоцитах и клетках почечных канальцев. По своим биологическим функциям эти натрийуретические пептиды являются эндогенными ингибиторами РААС и эндотелина-1.

Эти нейрогормоны подавляют секрецию альдостерона, ренина и АТ II, а также активацию симпатической нервной системы. Являясь природными антагонистами симпатоадреналовой системы и РААС, вазопрессина и альдостерона, натрийуретические пептиды вызывают периферическую вазо-

дилатацию, усиливают диурез, снижают давление в артериях, пред- и постнагрузку, уменьшают синтез и высвобождение эндотелина, ослабляют рост гладкомышечных, кардиальных, эндотелиальных клеток и фибробластов кардиомиоцитов. Система натрийуретического пептида участвует в метаболической регуляции: окислении липидов, образовании и дифференцировке адипоцитов, активации адипонектина, секреции инсулина и толерантности к углеводам, что может обеспечивать защиту от развития метаболического синдрома.

Деградация пептидов происходит под воздействием нейтральной эндопептидазы (неприлизина) — фермента, который в наибольшем количестве выявлен в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек. Ингибирование нейтральной эндопептидазы позволяет повысить концентрации циркулирующих натрийуретических пептидов при АГ и сердечной недостаточности, которые характеризуются относительным дефицитом этих биологически активных веществ. Ингибирование неприлизина приводит к потенцированию натрийуретического, диуретического и вазодилатирующего эффектов эндогенного натрийуретического пептида и в результате — к снижению АД. Но неприлизин участвует в деградации и других вазоактивных пептидов: AT I, AT II и эндотелина-1.

Сочетание эффектов ингибиторов АПФ и ингибиторов неприлизина существенно потенцирует гемодинамические и антипролиферативные эффекты в результате комплементарного механизма действия, что привело к созданию препаратов с двойным механизмом действия — ингибиторов вазопептидаз. В результате ингибиторы вазопептидаз получили гораздо большие возможности в достижении гипотензивного эффекта вне зависимости от активности РААС и уровня задержки Na^+ и в органопротекции (регресс гипертрофии, альбуминурии, жесткости сосудов).

Омапатрилат℘ (ванлев℘)

Рис.16.27.(4*S*,7*S*,10a*S*)-Октагидро-4-[(*S*)-α-меркаптогидроциннамамидо]-5-оксо-7H-пиридо[2,1-b][1,3] тиазепин-7-карбоновая кислота

Был открыт и разработан фармацевтической компанией Бристол Майерс Скуиб, но не прошел клинических испытаний из-за опасений относительно безопасности: усиления влияния на уровень кининов при синергичном ингибировании АПФ и неприлизина и возможности развития ангионевротического отека, что явилось препятствием для внедрения в медицинскую практику.

Механизм действия. Селективно ингибирует АПФ и неприлизин (фермент, вырабатываемый эндотелием сосудов и участвующий в деградации натрийуретического пептида, а также брадикинина), активирует большое количество эндогенных сосудорасширяющих пептидов, включая предсердный натрийуретический пептид, брадикинин и адреномедуллин, подавляет образование АТ II (рис. 16.28).

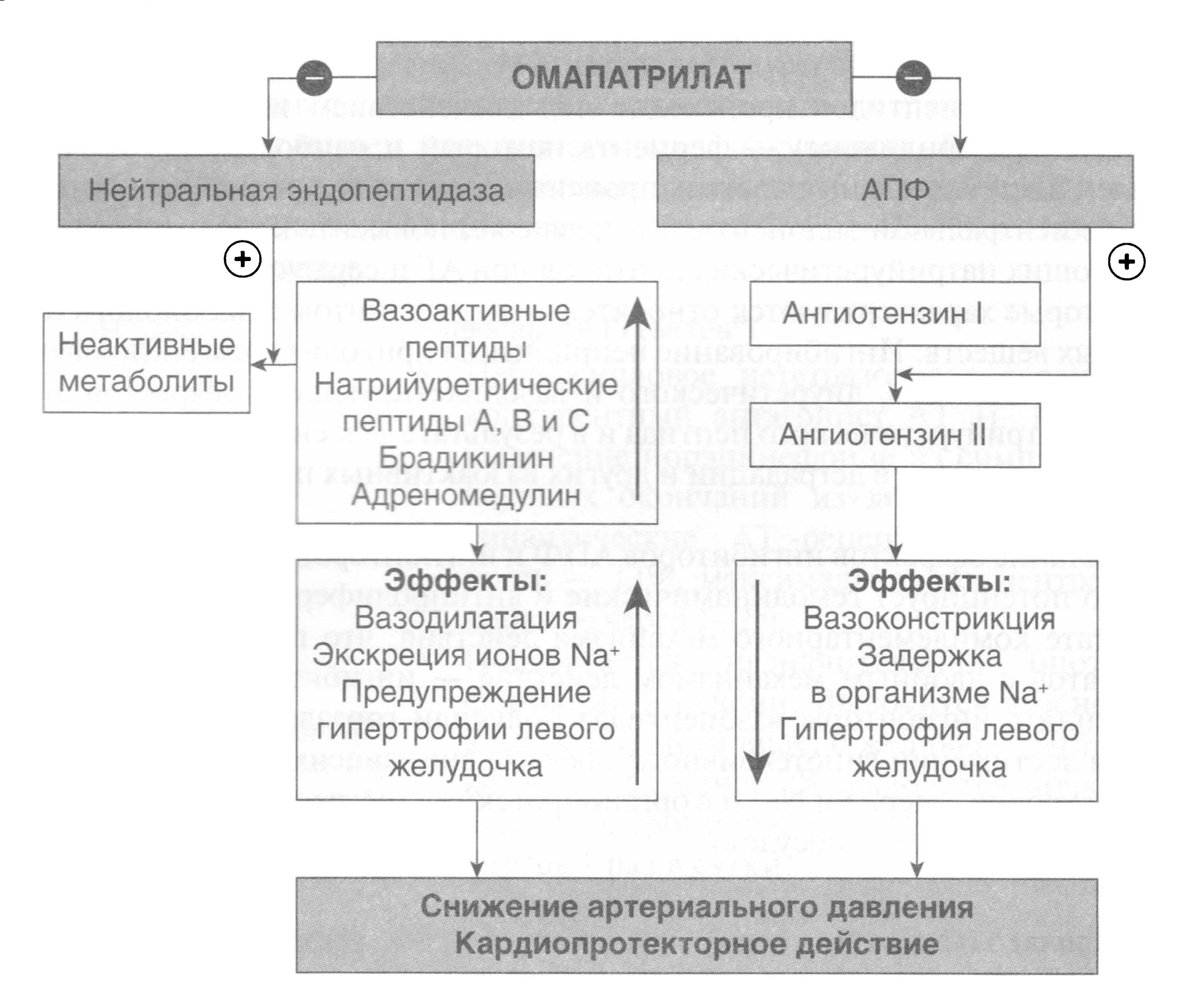


Рис. 16.28. Механизм действия омапатрилата

17. ДИУРЕТИКИ

Диуретики (от греч. *diures* — «выделяю мочу») — средства различной химической структуры, тормозящие в канальцах почек реабсорбцию воды, солей и увеличивающие их выведение с мочой, повышающие скорость образования мочи и таким образом уменьшающие содержание жидкости в тканях и полостях организма.

История терапии отечного синдрома началась с препаратов наперстянки, описанных английским терапевтом Т. Уитерингом в 1785 г. Увеличение диуреза под влиянием препаратов ртути послужили основанием для использования в XIX в. каломели в качестве мочегонного средства. В начале XX в. стали применять производные ксантинов (теофиллин, кофеин) и мочевину. Открытие первой группы антибактериальных препаратов (сульфаниламидов) послужило началом разработки современных диуретических ЛС. При использовании сульфаниламидов было отмечено развитие ацидоза. Благодаря изучению этого эффекта удалось целенаправленно создать первый диуретик — ацетазоламид. Путем химической модификации бензилсульфаниламида были получены сначала тиазидные, а затем петлевые диуретики. В 60–70-е гг. прошлого столетия были созданы антагонисты альдостерона.

Классификация по преимущественной локализации действия (рис. 17.1).

1. Средства, повышающие клубочковую фильтрацию, или препараты с сопутствующим диуретическим эффектом.
   А. Ксантины: аминофиллин (Эуфиллин♠), теофиллин♠.
   Б. Сердечные гликозиды: дигоксин♠.
   В. Растительного происхождения: плоды можжевельника, листья толокнянки, хвоща полевого трава, листья брусники, березовые почки, Леспенефрил♠.
2. Средства, действующие на протяжении всех почечных канальцев (в проксимальных канальцах, нисходящей части петли Генле, собирательных канальцах/трубках) — осмотические: маннитол (Маннит♠), мочевина (Уродерм♠).
3. Средства, действующие на проксимальные почечные канальцы — ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид (Диакарб♠), дорзоламид (Трусопт♠).
4. Средства, действующие на толстый сегмент восходящей части петли Генле (петлевые диуретики): фуросемид (Лазикс♠), торасемид (Диувер♠), этакриновая кислота (Урегит♠).
5. Средства, действующие в основном на начальную часть дистальных почечных канальцев.
   А. Тиазидные: гидрохлортиазид (Гипотиазид♠), циклопентиазид (циклометиазид℘) — исключен из Государственного реестра ЛС.
   Б. Тиазидоподобные: индапамид (Арифон♠), хлорталидон (Оксодолин♠, Гигротон♠), клопамид♠.
6. Средства, действующие на конечную часть дистальных почечных канальцев и собирательные трубки (калий- и магнийсберегающие).
   А. Блокаторы натриевых каналов: триамтерен♠, амилорид (амипразид℘) — исключен из Государственного реестра ЛС.

Б. Антагонисты альдостерона: спиронолактон (верошпирон
Селективный антагонист альдостероновых рецепторов: эплеренон (Инспра♠).

Классификация по химической структуре и механизму действия.

I. Диуретики, оказывающие прямое влияние на функцию эпителия почечных канальцев.
  1. Вещества, содержащие сульфонамидную группировку:
    А. Тиазиды: гидрохлортиазид (Гипотиазид♠), циклопентиазид (циклометиазид℘) — исключен из Государственного реестра ЛС
    Б. Соединения разной структуры: фуросемид (Лазикс♠), торасемид (Диувер♠), клопамид♠, хлорталидон (Оксодолин♠, Гигротон♠).
  2. Производные дихлорфеноксиуксусной кислоты: этакриновая кислота (Урегит♠).
  3. Ксантины: аминофиллин (Эуфиллин♠), теофиллин♠.
  4. Производные птеридина: триамтерен♠.
  5. Производные пиразиноилгуанидина: амилорид (амипразид℘) — исключен из Государственного реестра ЛС.

II. Антагонисты альдостерона: спиронолактон (верошпирон℘).
Селективный антагонист альдостероновых рецепторов: эплеренон (Инспра♠).

III. Осмотически активные диуретики: маннитол (Маннит♠), мочевина (Уродерм♠).

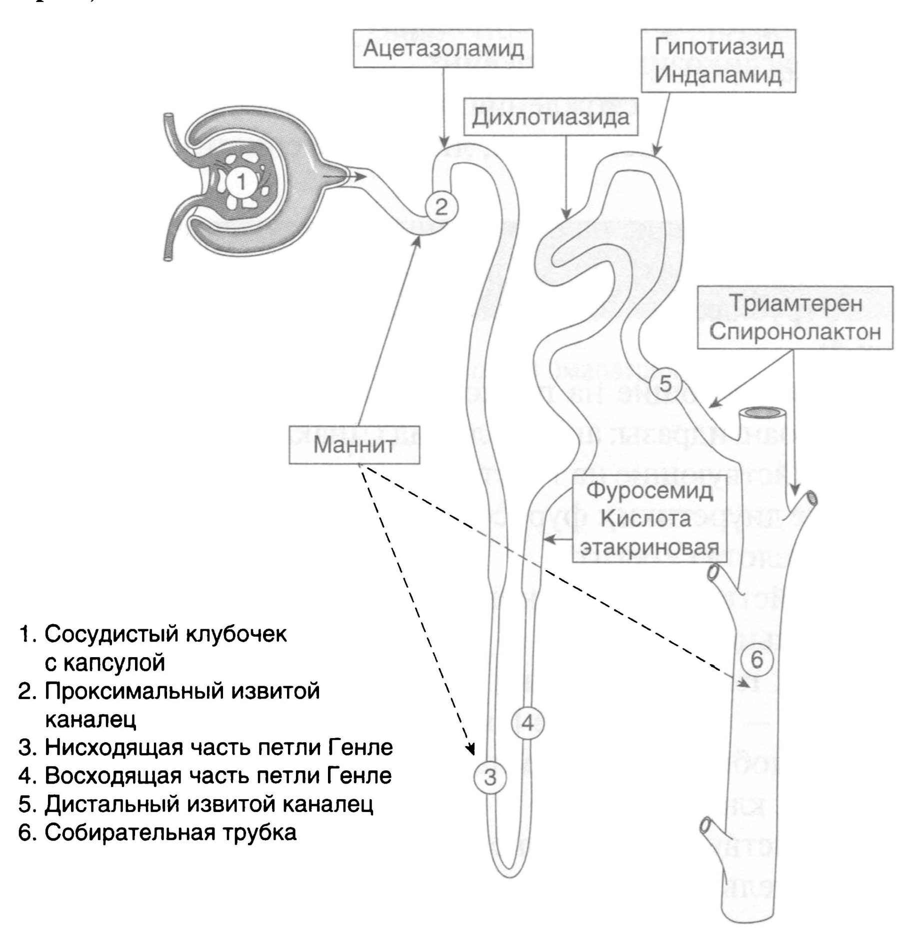


Рис. 17.1. Локализация действия диуретиков (Харкевич Д.А., 2021)

Классификация по силе диуретического действия (в скобках указана экскретируемая фракция ионов Na^+):

- сильнодействующие (15–25%) — петлевые диуретики;
- средней силы — осмотические (5–8%), тиазиды, тиазидоподобные диуретики (5–10%);
- слабые — диметилксантины, ингибиторы карбоангидразы, калий- и магнийсберегающие (3–5%).

По характеру мочегонного эффекта диуретики делятся на салуретики, калий- и магнийсберегающие, гидроуретики (осмотические).

По скорости наступления и продолжительности мочегонного действия:

- дающие быстрый и непродолжительный мочегонный эффект: осмотические [маннитол (Маннит*)] и сильнодействующие (фуросемид);
- средней скорости и продолжительности действия: диметилксантины, ингибиторы карбоангидразы, тиазиды, калий- и магнийсберегающие (триамтерен, амилорид);
- с отсроченным и продолжительным мочегонным эффектом — тиазидоподобные, калий- и магнийсберегающие (спиронолактон).

Показания: отеки при сердечной, печеночной и почечной недостаточности; отек мозга, легких, гортани; гипертоническая болезнь; дезинтоксикационная терапия инфекционных, токсических состояний (для форсированного диуреза); глаукома; эпилепсия; несахарный диабет.

Основные анатомо-физиологические особенности мочевыводящей системы

Точкой приложения действия диуретиков является структурно-функциональная единица почек — нефрон. Нефрон представляет собой образование, различные отделы которого существенно отличаются не только функционально, но и морфологически. В структуре различают проксимальный отдел, который включает извитые канальцы первого порядка и прямые канальцы; дистальный отдел, который подразделяется на восходящий прямой каналец, извитые канальцы и собирательные трубки (рис. 17.2). В нефроне осуществляются три основных процесса мочеобразования: фильтрация, канальцевая реабсорбция, секреция (рис. 17.3).

Фильтрация воды и низкомолекулярных компонентов плазмы через клубочковый фильтр обусловлена разностью между гидростатическим давлением крови в капиллярах клубочков (70 мм рт.ст.), онкотическим давлением белков плазмы крови (30 мм рт.ст.) и гидростатическим давлением в капсуле клубочка (20 мм рт.ст.). Фильтрация происходит только в том случае, если давление крови в капиллярах клубочков превышает сумму онкотического давления белков плазмы крови и давления жидкости в капсуле клубочка. Клубочковый фильтр малопроницаем для высокомолекулярных веществ (белков с большой относительной молекулярной массой и веществ, с ними связанных, а также липидов). Следовательно, в результате фильтрации образуется первичная моча (170 л).

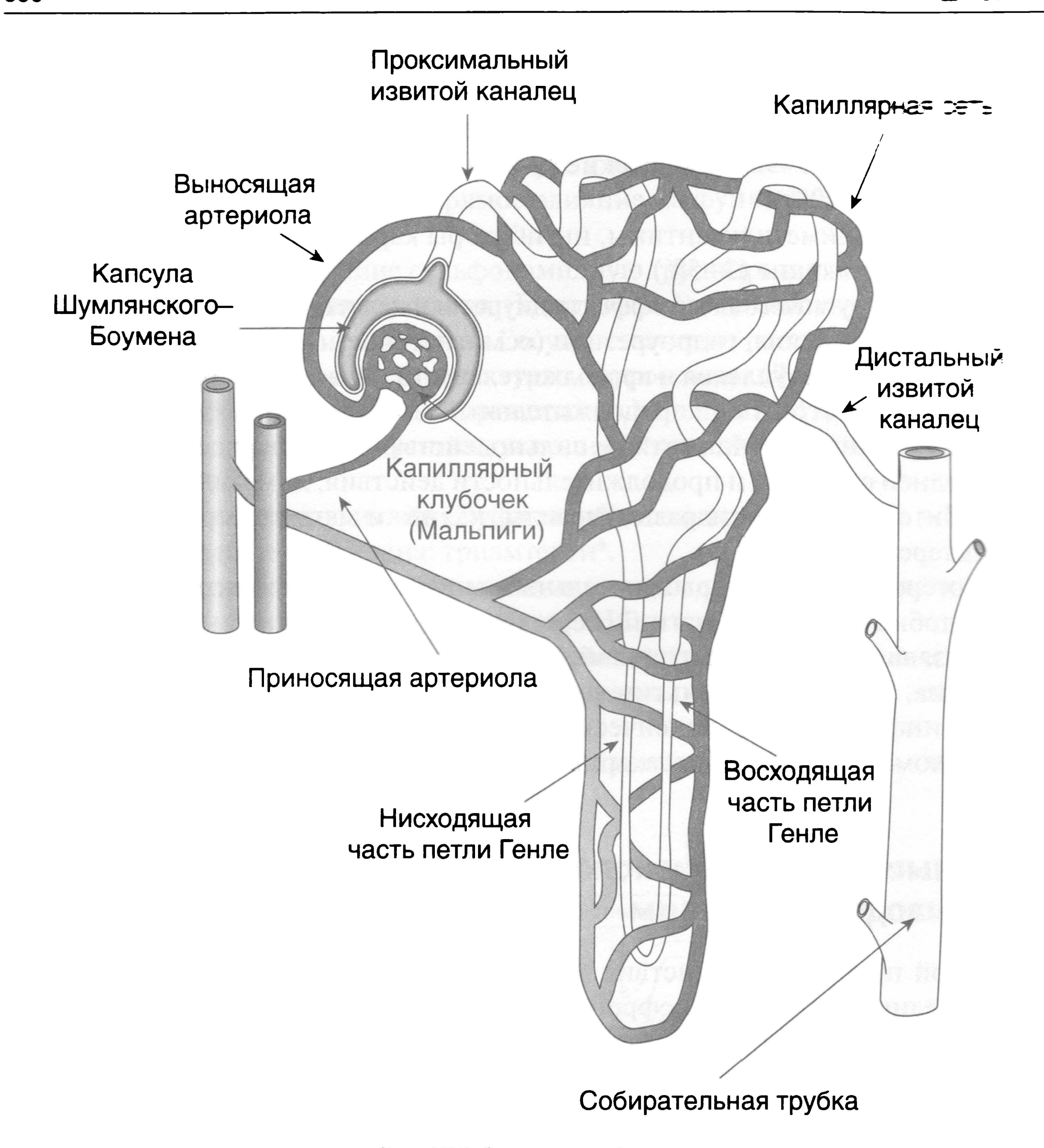


Рис. 17.2. Строение нефрона

Процессы реабсорбции и секреции происходят на всем протяжении нефрона: в проксимальных канальцах, петле нефрона (Генле), дистальных канальцах и собирательных трубках. В сосудистых клубочках фильтруется плазма крови через мембраны капилляров и капсулы нефрона со скоростью 120 мл/мин. В проксимальных извитых канальцах реабсорбируется 65% ультрафильтрата — возвращаются в кровь Na^+, K^+, Ca^{2+} (70%), Mg^{2+} (20–25%), HCO_3^-, фосфаты (80%), аминокислоты, глюкоза, витамины, по осмотическому градиенту всасывается вода. Первичная моча в конечном отделе проксимальных канальцев напоминает простой раствор NaCl. В среднем сегменте проксимальных канальцев расположены системы секреции органических кислот (мочевая и п-аминогиппуровая кислоты) и мочегонных средств. В начальном и среднем сегментах секретируются органические основания (креатинин, холин). В механизмах секреции участвуют белки-транспортеры органических анионов.

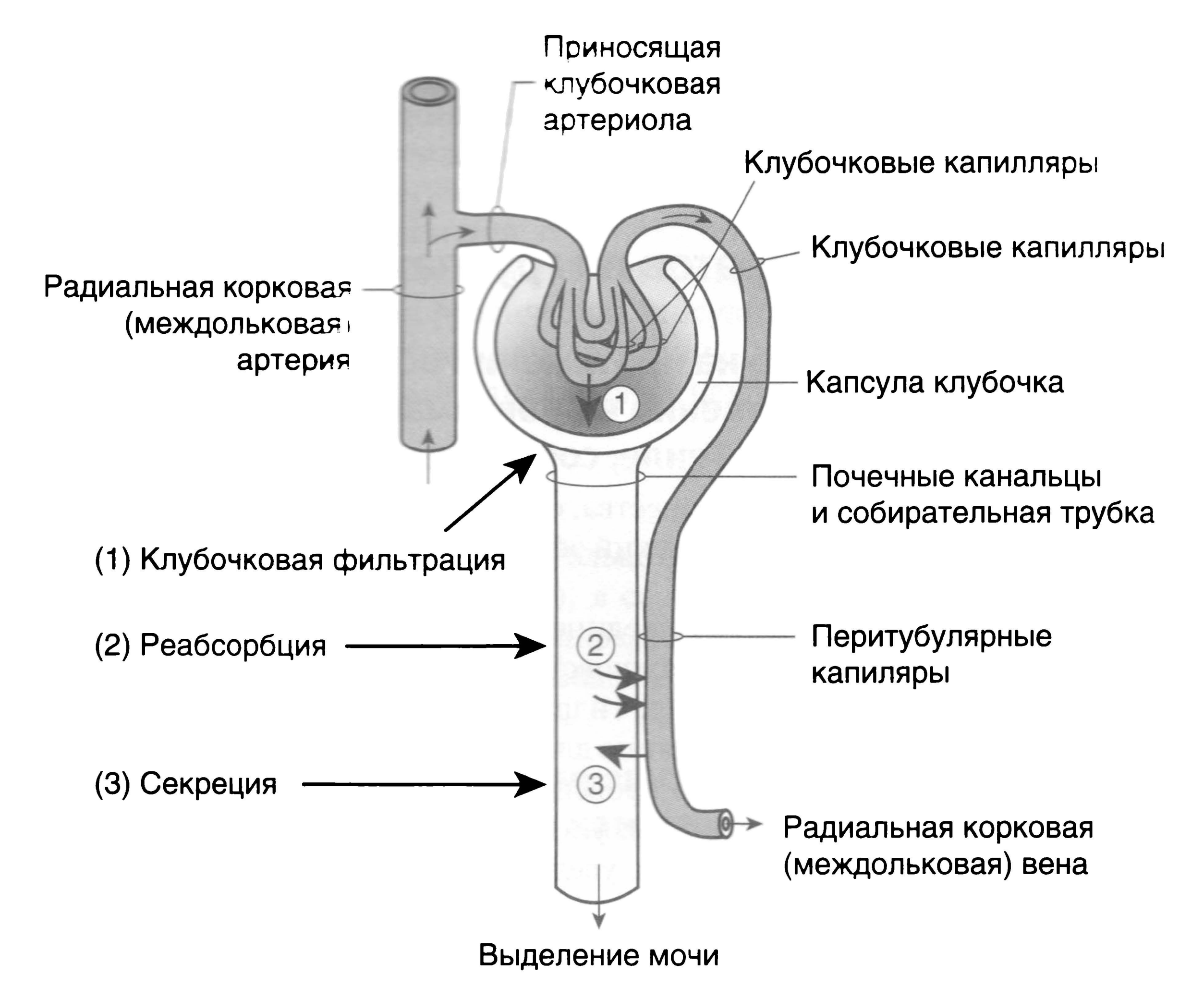


Рис. 17.3. Основные процессы мочеобразования (Smith L.A., Marieb E., 2018)

В нисходящем колене петли нефрона реабсорбируется вода по осмотическому градиенту в гиперосмотический мозговой слой почки. Первичная моча становится гиперосмотической. В тонком сегменте восходящего колена петли происходит реабсорбция Na^+ и мочевины. В толстом сегменте восходящего колена петли реабсорбируются Na^+, K^+, Ca^{2+} (20%) и Mg^{2+} (70–75%). Всего в петле нефрона реабсорбируется 25% первичной мочи.

В дистальных извитых канальцах реабсорбируются Na^+, Ca^{2+} без поступления в кровь воды, происходит секреция K^+ и H^+. Первичная моча сохраняет гипоосмотичность, возникшую в восходящем колене петли. В реабсорбции ионов в дистальных извитых канальцах участвуют гормоны: минералокортикоид альдостерон — повышает реабсорбцию Na^+ и стимулирует секрецию K^+ и H^+; паратиреоидин — увеличивает реабсорбцию Ca^{2+} через каналы апикальной мембраны и обмен Na^+/Ca^{2+} в базолатеральной мембране.

В собирательных трубках под влиянием вазопрессина (антидиуретического гормона) реабсорбируется вода в гиперосмотическую среду мозгового слоя почки, продолжаются зависимые от альдостерона реабсорбция Na^+, секреция K^+ и H^+, всасывается Mg^{2+} (5%). Моча становится гиперосмотической. Образование мочи регулирует канальцево-клубочковая обратная связь. При увеличении концентрации NaCl в первичной моче раздражаются рецепторы плотного

пятна (область плотно упакованных призматических эпителиальных клеток дистального извитого канальца нефрона в области, прилегающей к почечному тельцу), что стимулирует секрецию аденозина, который, суживая приносящую артериолу клубочков, ограничивает фильтрацию.

Особенности препаратов по группам

Средства, действующие на протяжении всех почечных канальцев (преимущественно в проксимальных канальцах, нисходящей части петли Генле, собирательных трубках)

Осмотические диуретики — вещества, обладающие осмотической активностью водных растворов. Диуретический эффект определяется двумя свойствами препаратов:

- как осмотически активные соединения, они способны присоединять к своим молекулам большое количество молекул воды;
- осмотические диуретики в виде гидратированных молекул фильтруются в почечных клубочках, проходят по длиннику нефрона, не реабсорбируясь.

Механизм действия. Попадая в кровеносное русло, соединяются с водой, фильтруются, проходят по нефрону и уносят с собой соответствующее количество воды. Выводя воду из клеток, увеличивают объем внеклеточной жидкости, снижают вязкость крови. Как следствие, возрастает кровоток в почке, в том числе в мозговом веществе, с кровью из него вымывается NaCl. Осмоляльность мозгового вещества падает, в результате уменьшается реабсорбция воды в тонком сегменте нисходящей части петли Генле, из-за чего снижается концентрация NaCl в канальцевой жидкости, поступающей в тонкий сегмент восходящей части петли Генле. Как следствие, в нем тормозится пассивная реабсорбция NaCl.

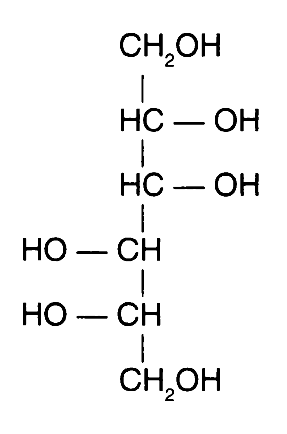


Рис. 17.4. (2R,3R,4R,5R)-Гексан-1,2,3,4,5,6-гексол

Маннитол (Маннит*)

- Является шестиатомным спиртом, относится к группе сахаров. Не проникает через гистогематические барьеры (за исключением гломерулярного фильтра).
- Значительно увеличивает осмотическое давление крови, объем циркулирующей крови вначале увеличивается, но затем, по мере развития мочегонного эффекта, снижается. Не влияет на клубочковую фильтрацию.
- Диурез усиливается через 15–20 мин, длительность действия — 4–5 ч. T½ — 100 мин. Выводится почками в неизмененном виде. Назначают внутривенно.

Показания: отек мозга, эпилептический статус, острый приступ глаукомы, операции с экстракорпоральным кровообращением, острая печеночная недостаточность, посттрансфузионные осложнения, вызванные введением несовместимой крови,

острые отравления барбитуратами и другими веществами (форсированный диурез).

Побочные эффекты: дегидратация (сухость кожного покрова и слизистых оболочек, диспепсия, миастения, судороги, жажда, галлюцинации, снижение АД), нарушение электролитного баланса, тахикардия, боль за грудиной, тромбофлебит, аллергические реакции.

Противопоказания: органические поражения почек, застойная сердечная недостаточность, геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, тяжелые формы дегидратации, гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, острый канальцевый некроз, аллергическая реакция в анамнезе.

Мочевина

В настоящее время применяют только местно в дерматологии: мазь — мочевина (Уродерм♠), в составе комплексных препаратов: Комфодерм М2♠ (метилпреднизолона ацепонат, мочевина); Фунготербин Нео♠ (тербинафин, мочевина).

Рис. 17.5. Диамид угольной кислоты (карбамид)

Средства, действующие преимущественно на проксимальные почечные канальцы

Ингибиторы карбоангидразы

Ацетазоламид (Диакарб♠)

- Системный ингибитор карбоангидразы со слабой диуретической активностью. Мочегонное действие наступает через 2 ч, достигает максимума спустя 6 ч и длится 12 ч.
- Не биотрансформируется, T½ — 6–9 ч, выводится почками в неизмененном виде. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

Рис. 17.6. N-[5-(Аминосульфонил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил] ацетамид

Карбоангидраза ускоряет в 1000 раз реакции гидратации и дегидратации угольной кислоты. Реабсорбция Na^+ при участии карбоангидразы протекает в несколько этапов: в апикальной мембране нефроцитов происходит антипорт — вход в клетки Na^+ в обмен на выход в первичную мочу H^+; в моче образуется угольная кислота: $H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3$; карбоангидраза щеточной каемки катализирует дегидратацию угольной кислоты с высвобождением углекислого газа: $H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$; углекислый газ как липофильное вещество реабсорбируется в нефроциты и в их цитоплазме при участии цитоплазматического изофермента карбоангидразы присоединяет воду: $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$; угольная кислота в клетках диссоциирует на ионы: $H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3$; катионы H^+ выходят в первичную мочу антипортом с Na^+; анионы HCO_3^- выводятся в кровь через базальную мембрану симпортом с Na^+. Реакция мочи становится кислой, а в кровь поступает щелочной буфер для поддержания кислотно-основного равновесия.

Механизм диуретического действия. Блокирует фермент карбоангидразу, что ведет к уменьшению образования угольной кислоты и снижению реабсорбции HCO_3^- и Na^+ эпителием канальцев, повышается выделение с мочой Na^+, HCO_3^-, pH мочи возрастает (рис. 17.7). Повышает экскрецию Na^+ до 3–5%, K^+ — до 70%, HCO_3^- — до 35%, значительно увеличивает выведение фосфатов (в щелочной моче образуются плохо реабсорбируемые двухзамещенные фосфаты), слабо стимулирует выведение Cl^-, не влияет на экскрецию Ca^{2+}, Mg^{2+}, при длительном применении нарушает секрецию мочевой кислоты.

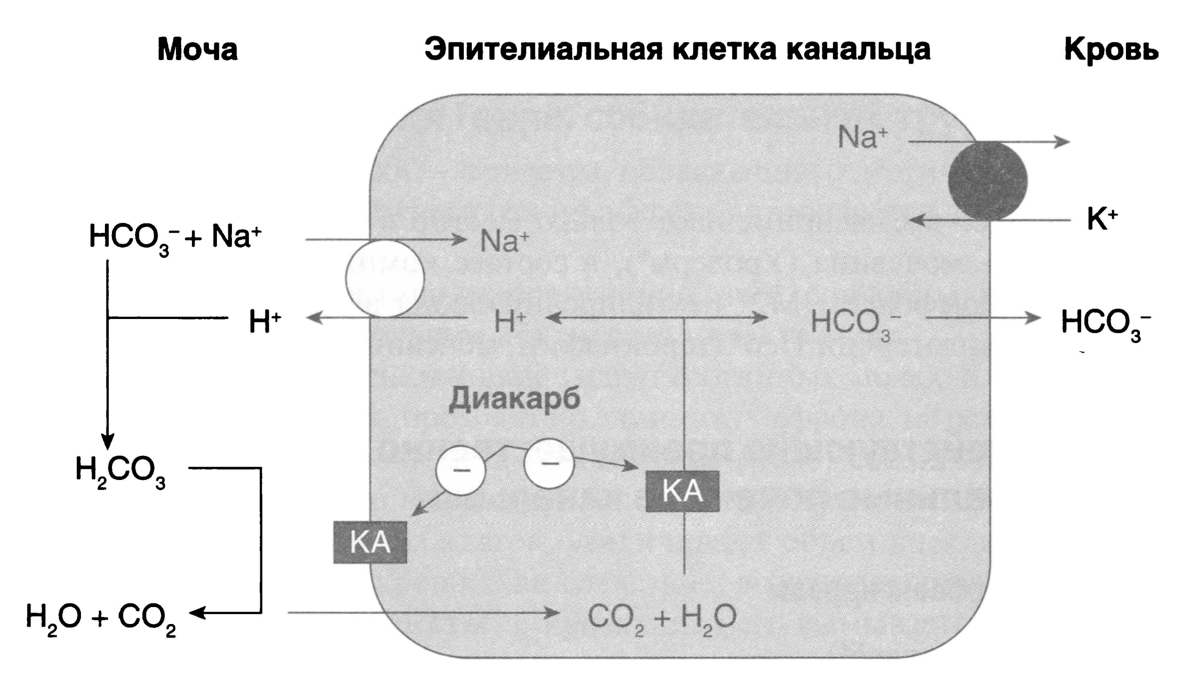


Рис. 17.7. Механизм действия диакарба. КА — карбоангидраза

Диакарб блокирует карбоангидразу в других тканях:

- в ресничном (цилиарном) теле глазного яблока тормозит секрецию внутриглазной жидкости (в среднем ВГД снижается на 40–60%);
- в мягкой мозговой оболочке подавляет продукцию ликвора (снижаются внутричерепное давление и возбудимость нейронов).

Показания: отечный синдром (слабой или умеренной выраженности, в сочетании с алкалозом); эпилепсия (в комплексной терапии), ликвородинамические нарушения, внутричерепная гипертензия (в комплексной терапии); глаукома (в комплексной терапии).

Побочные эффекты: метаболический ацидоз, гипокалиемия, нефроуролитиаз, аллергические реакции.

Противопоказания: ацидоз, непереносимость сульфаниламидов, гипокалиемия, болезнь Аддисона, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, уремия, беременность, период грудного вскармливания..

Дорзоламид (Трусопт♠)

- Ингибитор карбоангидразы для местного применения. Подавляет продукцию внутриглазной жидкости на 50% через 2 ч после применения в глазных каплях. Длительность эффекта — 12 ч.

- Метаболизируется с образованием N-дезэтил-дорзоламида. После окончания лечения T½ — около 4 мес. Дорзоламид и его метаболит выводятся почками. Назначают 2–3 раза в сутки.

Рис. 17.8. 4-(Этиламино)-5,6-дигидро-6-метил-4-Н-тиено[2,3-b]-тиопиран-2-сульфонамид-7,7-диоксид (в виде гидрохлорида)

Механизм действия. Ингибирует карбоангидразу в цилиарном теле и способствует уменьшению образования ионов HCO_3^- с последующим замедлением переноса Na^- и жидкости, что приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости.

Показания: открытоугольная глаукома.

Побочные эффекты: кратковременное жжение в глазах, аллергический конъюнктивит, поверхностный точечный кератит.

Противопоказания: непереносимость сульфаниламидов, тяжелая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Средства, действующие преимущественно на толстый сегмент восходящей части петли Генле (петлевые диуретики)

Механизм действия. Как органические кислоты подвергаются секреции в проксимальных извитых канальцах при участии транспортера органических анионов III типа, поступают в первичную мочу и с ее током достигают толстого сегмента восходящего колена петли нефрона. В апикальной мембране нефроцитов ингибируют симпорт (парный транспорт двух различных органических молекул или ионов через мембрану клетки благодаря активному транспорту, осуществляемому специфичными белками, расположенными внутри мембраны) Na^+, K^+, $2Cl^-$, блокируя участок связывания Cl^- на белке-симпортере. Под влиянием петлевых диуретиков повышается синтез ПГ группы Е и простациклина из арахидоновой кислоты, расширяются почечные артерии и улучшается кровоснабжение почек. В нефроцитах диуретики инактивируют Na^+/K^+-АТФазу базальной мембраны, микросомальную Ca^{2+} зависимую АТФазу, аденилатциклазу, ФДЭ, дегидрогеназу ПГ, нарушают тканевое дыхание. Увеличивается экскреция Na^+ (15–25%), K^+, H^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^- (рис. 17.9). В просвете восходящего колена петли под влиянием петлевых диуретиков уменьшается положительный потенциал, вызываемый в норме циклическим транспортом ионов K^+, что стимулирует выведение ионов Mg^{2+} и Ca^{2+}. Избыточная секреция ионов K^+ и H^+ происходит в дистальных канальцах и собирательных трубках в ответ на поступление большого количества NaCl и воды.

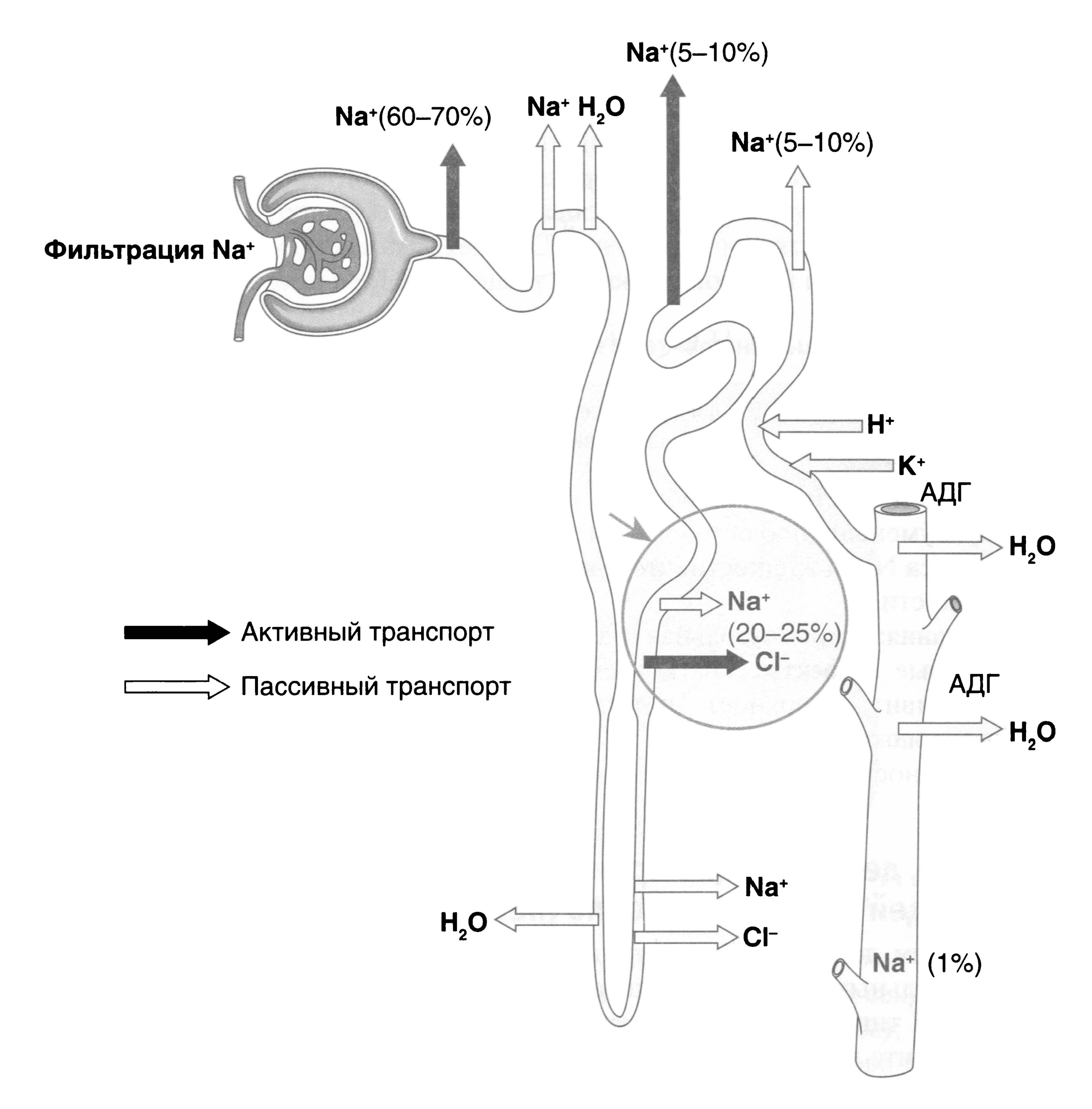


Рис. 17.9. Механизм действия петлевых диуретиков. Стрелкой указана точка приложения препаратов

Побочные эффекты: гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия (кроме торасемида); гипохлоремический алкалоз; дегидратация, гиповолемия; ортостатическая гипотензия; тахикардия; ототоксические нарушения; гиперурикемия с обострением подагры (снижается секреция мочевой кислоты в проксимальных извитых канальцах из-за конкуренции с диуретиками за связь с белками-переносчиками, возрастает реабсорбция мочевой кислоты в ответ на значительную потерю жидкости) (фуросемид); гипергликемия (нарушаются транспорт глюкозы через мембраны клеток печени и скелетных мышц и ее внутриклеточная утилизация, уменьшается секреция инсулина) [кроме этакриновой кислоты (Урегита♠)]; интерстициальный нефрит (фуросемид, торасемид); мышечная слабость; аллергические реакции; диспепсические расстройства.

Противопоказания: гипокалиемия, дегидратация, алкалоз, печеночная прекома и кома, выраженная почечная недостаточность с анурией, механическая непроходимость МВП, сахарный диабет, подагра, терапия антибиотиками — аминогликозидами и др. (повышается ототоксичность), беременность, период грудного вскармливания.

Фуросемид (Лазикс*)

Содержит сульфонамидную группу, проникает через плацентарный барьер и грудное молоко. Биодоступность — 60–70%. После перорального назначения диуретический эффект наступает через 15–30 мин, достигает максимума спустя 1–2 ч и длится 6–8 ч. При внутривенной инъекции проявляется через 5 мин, пик — через 30 мин, продолжительность — 2 ч. T½ — 0,5–1,0 ч. Выводится преимущественно (88%) почками в неизмененном виде и в виде метаболитов; с желчью — 12%. Назначают внутрь, внутримышечно, внутривенно.

Рис. 17.10. 5-(Аминосульфонил)-4-хлор-2[(2-фуранилметил)] аминобензойная кислота

Показания: отечный синдром различного генеза, отек легких, отек мозга, эклампсия, АГ, гипертонический криз, гиперкальциемия, форсированный диурез.

Торасемид (Диувер*)

- Содержит сульфонамидную группу. Действует более продолжительно, чем фуросемид. Дополнительно препятствует эффектам альдостерона — ингибирует секрецию гормона корой надпочечников и нарушает его связывание с рецепторами в нефроцитах дистальных канальцев. Гипокалиемия развивается в наименьшей степени.
- Биодоступность — 80–90%. Максимальный эффект развивается через 2–3 ч. Продолжительность действия — 8–10 ч. T½ — 3,5 ч. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью (примерно 80%) и почками (примерно 20%). Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Рис. 17.11. N-[(Изопропиламино) карбонил]-4-[(3-метилфенил)амино]пиридин-3-сульфонамид

Показания: отечный синдром различного генеза (при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек и легких), АГ.

Этакриновая кислота (Урегит*)

- Пролекарство, производное дихлорфеноксиуксусной кислоты. Активное соединение образуется после связывания метиленовой группы кислоты этакриновой с сульфгидрильной группой цистеина. Уступает фуросемиду по диуре-

Рис. 17.12. 2,3-Дихлор-4-(2-метилен-1-оксобутил)-феноксиуксусная кислота

тической активности. Активация диуреза начинается через 5—[illegible] мин, достигает максимума через 2 ч и продолжается 6–9 ч. Диуретический эффект более выражен при приеме не ежедневно, а с перерывом [illegible]—2 дня. Не проходит через ГЭБ.

- Биодоступность — абсолютная. T½ — 1–4 ч. Экскретируется в основном почками в неизмененной форме (60–80%) и в виде конъюгатов (20—30%); 20–30% выводится с желчью. Назначают внутрь, внутривенно.

Показания: отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром), АГ (в составе комбинированной терапии).

Средства, действующие преимущественно на начальную часть дистальных почечных канальцев (тиазидные и тиазидоподобные)

Рис. 17.13. 6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид-1,1-диоксид

Гидрохлортиазид (Гипотиазид♠)

- Тиазидный диуретик, производное бензотиадиазина с сульфонамидной группой. Является слабой кислотой и, подобно петлевым диуретикам, подвергается секреции в проксимальных извитых канальцах (с помощью транспортера органических анионов 1-го типа), мочегонный эффект выражен умеренно.
- Биодоступность — 60–80%. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Диуретическое действие развивается через 30–60 мин, достигает максимума через 4–6 ч, сохраняется в течение 6–12 ч. T½ для пациентов с нормальной почечной функцией составляет 6,4 ч, для пациентов с умеренной почечной недостаточностью — 11,5 ч. Выводится почками в неизмененной форме. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Механизм действия. С током первичной мочи достигает начальных отделов дистальных извитых канальцев. Подавляет в апикальной мембране симпорт Na^+, Cl^-, присоединяясь к участку связывания Cl^- на белке-симпортере. Умеренно ингибирует карбоангидразу проксимальных извитых канальцев. Под его влиянием увеличивается экскреция Na^+ (5–10%), K^+, H^+, Mg^{2+}, Cl^-, незначительно возрастает выведение HCO_3^- и фосфатов, задерживается в крови Ca^{2+}. Реабсорбция Ca^{2+} усиливается в проксимальных извитых канальцах и петле нефрона по механизму обмена Na^+/Ca^{2+}. Гиперкальциемия подавляет секрецию паратиреоидина паращитовидными железами, что нарушает всасывание Mg^{2+} в толстом сегменте восходящего колена петли. Снижает АД при АГ, так как уменьшает объем циркулирующей крови (рис. 17.14).

Показания: АГ (применяется как в монотерапии, так и в комбинации), отечный синдром различного генеза, уменьшение симптоматической полиурии при нефрогенном несахарном диабете, профилактика образования кальций-фосфатных конкрементов в мочеполовом тракте при гиперкальциурии, глаукома (в комплексной терапии).

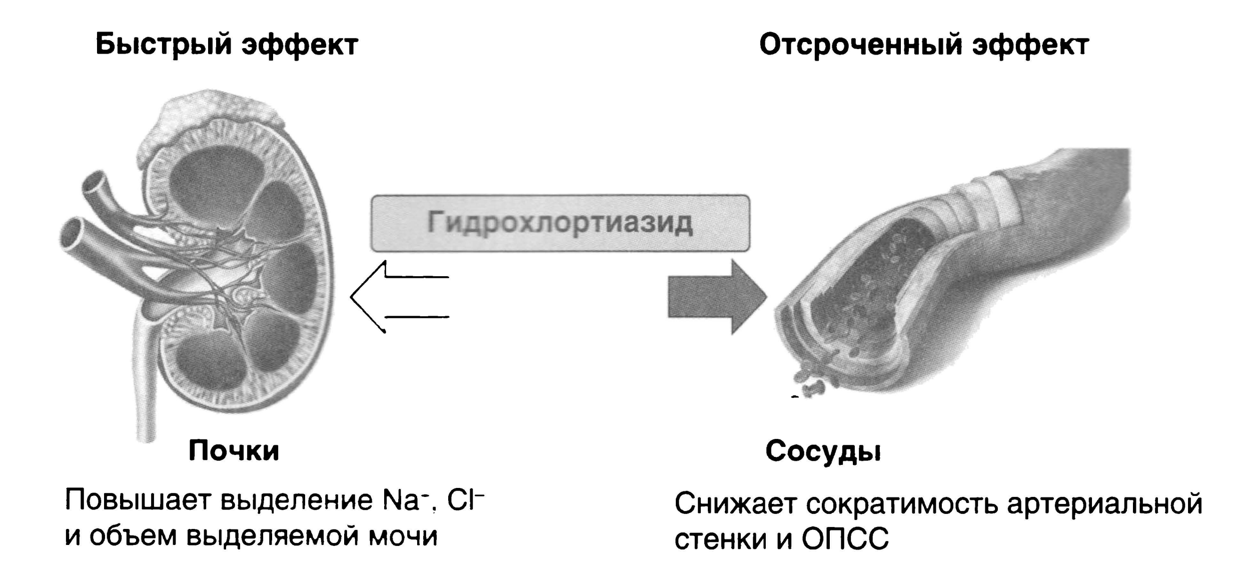


Рис. 17.14. Механизм действия гидрохлортиазида

Побочные эффекты: гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипохлоремический алкалоз, гиперурикемия, гипотензия, гипергликемия, головокружение, головная боль, ксантопсия, слабость, диспепсические расстройства, кожная сыпь, фотосенсибилизация, тромбоцитопения. При применении высоких доз могут повышаться уровни липидов в сыворотке крови.

Противопоказания: анурия, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, сахарный диабет, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, подагра, недостаточность коры надпочечников (в том числе болезнь Аддисона), беременность (I триместр) и период грудного вскармливания.

Циклопентиазид (циклометиазид℘) исключен из Государственного реестра ЛС. За рубежом выпускает под торговыми названиями: навидрекс℘, салимид℘.

Рис. 17.15. 2-Циклопентилметил-6-хлор-7-сульфамоил-3,4-дигидро-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид

Тиазидный диуретик, по строению и фармакологическим свойствам близок к гидрохлортиазиду, значительно более активен (в 50 раз), оказывает гипотензивное действие. Выводит Na^+, Cl^-, K^+ и воду из организма. Диуретический эффект проявляется через 2–4 ч после приема, максимальный — через 3–6 ч. Длительность действия — 10–12 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Показания, побочные эффекты и противопоказания: см. «Гидрохлортиазид».

Индапамид (Арифон♠)

Рис. 17.16. 3-(Аминосульфонил)-4-хлор-N-(2,3-дигидро-2-метил-1H-индол-1-ил)бензамид

- Тиазидоподобный диуретик, содержит сульфонамидную группу, проходит через гистогематические барьеры (в том числе плацентарный). По фармакологическим свойствам близок к тиазидным. Не влияет на содержание липидов в плазме крови, на углеводный обмен (в том числе у больных сахарным диабетом). Гипотензивный эффект развивается к концу первой недели приема, сохраняется в течение 24 ч на фоне однократного приема.
- Биодоступность — 93%. Метаболизируется в печени. T½ — 18 ч. Почками выводится 60–80% в виде метаболитов (в неизмененном виде выводится около 7%), с желчью — 20%. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Механизм действия. Ингибирует реабсорбцию ионов Na^+ в кортикальном сегменте петли нефрона, увеличивает выделение с мочой ионов Na^+, Cl^-, Ca^{2+}, Mg^{2+} и в меньшей степени ионов K^+. Снижает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; стимулирует синтез $ПГЕ_2$, угнетает ток ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудистой стенки и, таким образом, уменьшает ОПСС.

Показания: АГ.

Побочные эффекты: гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, гипотензия, аритмия, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Противопоказания: острое нарушение мозгового кровообращения, анурия, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, гипокалиемия, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

Хлорталидон (Оксодолин*, Гигротон*)

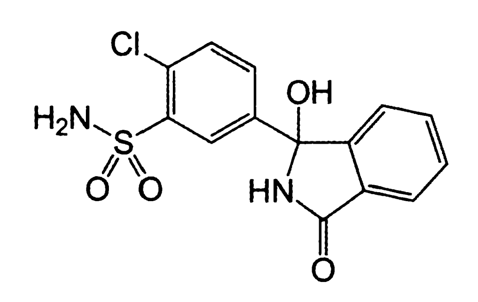


Рис. 17.17. 2-Хлор-5-(2,3-дигидро-1-гидрокси-3-оксо-1Н-изоиндол-1-ил)бензолсульфонамид

- Тиазидоподобный диуретик, содержит сульфонамидную группу. Диуретический эффект развивается через 2–4 ч после приема (в среднем через 2,6 ч); продолжительность действия достигает 48–72 ч. Антигипертензивный эффект развивается постепенно, в течение 2–4 недель после начала терапии.
- Биодоступность — 64%. T½ — 40–60 ч. Выводится почками в неизмененном виде. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

Механизм действия. Угнетает реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- в дистальных и частично проксимальных канальцах, способствует выведению ионов K^+, Mg^{2+} и воды, задерживает Ca^{2+}. Уменьшает объем внеклеточной жидкости и объем плазмы крови, уменьшается ОПСС.

Показания: АГ; отечный синдром различной этиологии (хроническая сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени).

Побочные эффекты и противопоказания: см. «Индапамид».

Клопамид♠

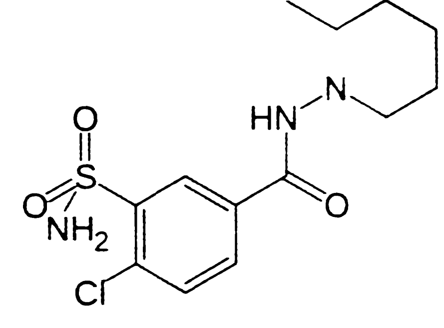


Рис. 17.18. 4-Хлор-N-(цис-2.6-диметилпиперидино)-3-сульфамоилбензамид

- Тиазидоподобный диуретик длительного действия из группы сульфонамидов. Начало действия — через 1–3 ч, максимум эффекта — через 6 ч, длительность — до 24 ч. Увеличивает объем выделяемой мочи, вызывает уменьшение объема циркулирующей крови и снижение АД.
- T½ — 5,8–7,2 ч. Выводится почками в виде глюкуронидов (1/3) и в неизмененном виде (2/3). Назначают внутрь 1 раз в сутки.
- Входит в состав комбинированных средств: Норматенс♠ (дигидроэргокристин, клопамид, резерпин); Кристепин♠ (дигидроэргокристин, клопамид, резерпин); Вискалдикс♠ (клопамид, пиндолол).

Механизм действия см. «Хлорталидон».

Показания, побочные эффекты и противопоказания: см. «Индапамид».

Средства, действующие преимущественно на конечную часть дистальных почечных канальцев и собирательные трубки (калий- и магнийсберегающие диуретики)

Прямые блокаторы натриевых каналов апикальной мембраны эпителия дистальных извитых канальцев и собирательных трубок

Механизм действия. Блокируют натриевые каналы в конечных отделах дистальных извитых канальцев и начальных отделах собирательных трубок, что приводит к повышению экскреции Na^+ (экскретируемая фракция Na^+ достигает лишь 1–2%, так как интенсивность его реабсорбции в данных отделах невелика). Вследствие уменьшения поступления Na^+ в клетку апикальная мембрана гиперполяризуется, что приводит к уменьшению отрицательного трансэпителиального потенциала и снижению секреции K^+ и H^+.

Показания: АГ (в комплексной терапии), отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность), профилактика гипокалиемии/гипомагниемии на фоне применения салуретиков.

Побочные эффекты: гиперкалиемия, головокружение, головная боль, парестезия, слабость, диспепсия, аллергические реакции.

Противопоказания: гиперкалиемия, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Триамтерен

- Производное птеридина (аналог ксантоптерина — пигмента крыльев бабочек). Диуретический эффект слабый, развивается в течение первого часа после приема, достигает максимума через 1 ч и продолжается до 6–12 ч.
- Биодоступность — 50–70%. T½ — 2 ч. Интенсивно метаболизируется и выводится почками в виде метаболитов и в некотором количестве — в неизмененном виде. Назначают внутрь 2 раза в сутки.
- В составе комбинированных средств: Триамтел♠, Триампур композитум♠, Апо-Триазид♠.

Рис. 17.19. 2,4,7-Триамино-8-фенилптеридин

Амилорид (амипразид℘) — исключен из Государственного реестра ЛС.

- Производное пиразиноилгуанидина. Дает менее выраженный диуретический эффект, чем тиазидные диуретики. Продолжительность действия — 12–24 ч.
- Биодоступность — 50%. T½ — 6–9 ч, в конечной фазе — 20 ч и более. Выводится почками в неизмененном виде.
- Входит в состав комбинированных средств: Модуретик♠ (амилорид, гидрохлоротиазид), амилозид℘, гемопрес℘.

Рис. 17.20. N-Амидино-3,5-диамино-6-хлорпиразинкарбоксамида гидрохлорид

Антагонисты альдостерона

Спиронолактон (верошпирон℘)

- Эффект проявляется на 2–5-й день применения. Оказывает антигипертензивное действие, усиливает диуретическое и антигипертензивное действие тиазидных и петлевых диуретиков, ослабляет вызываемую ими гипокалиемию. На диуретический эффект препарата не оказывает влияние состояние кислотно-щелочного равновесия. Эффективен при ацидозе и алкалозе.

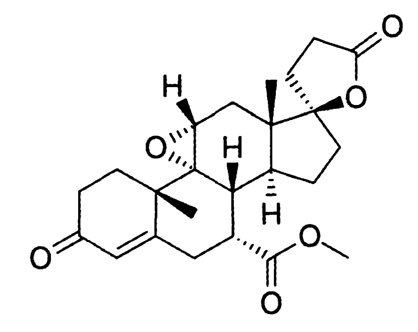


Рис. 17.21. S-[(7R,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-10,13-Диметил-3,5'-диоксоспиро[2,6,7,8,9,11,12,14,15,16-декагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-17,2'-оксолан]-7-ил]этантиоат

- Биодоступность — 93%. T½ — 13–24 ч. Метаболизируется в печени до нескольких активных серосодержащих метаболитов (80%), в том числе канренона (20%), плохо проникает в органы и ткани, но проходит через плацентарный барьер, а канренон — в грудное молоко. Выводится почками. Назначают внутрь 1–3 раза в сутки.

Механизм действия. Является конкурентным антагонистом альдостерона (блокирует внутриклеточные рецепторы к минералокортикоидам), в конечном сегменте дистальных канальцев и корковом отделе собирательных трубок увеличивает выведение Na^+, Cl^- и воды. Нарушая реабсорбцию Na^+, препятствует деполяризации апикальной мембраны нефроцитов, что ведет к задержке K^+ в крови, уменьшает секрецию H^-. Мочегонный эффект слабый, так как в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество Na^+, увеличивает экскретируемую фракцию Na^- только до 3–5%, умеренно повышает выведение Cl^-, сохраняет в организме K^-, H^- и Mg^{2+}.

Показания: отечный синдром при хронической сердечной недостаточности, гипокалиемия/гипомагниемия (в качестве вспомогательного средства для ее профилактики во время лечения диуретиками), эссенциальная гипертензия (в составе комбинированной терапии), гиперальдостеронизм.

Побочные эффекты: обратимая гинекомастия, импотенция, дисменорея, гирсутизм; гиперкалиемия, гипонатриемия, тошнота, рвота, диарея, головокружение, сонливость, атаксия, аллергические реакции.

Противопоказания: болезнь Аддисона, гиперкалиемия, гипонатриемия, тяжелая почечная недостаточность, анурия, беременность, период грудного вскармливания.

Селективный антагонист альдостероновых рецепторов

Эплеренон (Инспра♠)

См. раздел «Гормональные препараты стероидной структуры».

Средства, повышающие клубочковую фильтрацию, или препараты с сопутствующим диуретическим эффектом

Ксантины

Теофиллин♠

Рис. 17.22. 3,7-Дигидро-1,3-диметил-1H-пурин-2,6-дион (1,3-Диметилксантин)

Аминофиллин (Эуфиллин*)

Рис. 17.23. 3,7-Дигидро-1,3-диметил-1Н-пурин-2,6-дион (теофиллин) в смеси с 1,2-этилендиамин (2:1) (Теофиллин (80%) с 1,2-этилендиамином (20%))

Оказывают слабое мочегонное действие (повышают экскрецию Na^+ до 3–5%).

Механизм диуретического действия. Блокируют A_1-рецепторы аденозина, устраняют их тормозящее влияние на активность аденилатциклазы и синтез цАМФ. В больших дозах ингибируют изоферменты ФДЭ III–V, задерживают инактивацию циклических нуклеотидов. Таким образом, в клетках возрастает уровень цАМФ. Препараты увеличивают кровоснабжение почек (усиливают сердечную деятельность и расширяют почечные артерии); стимулируют клубочковую фильтрацию (повышают почечный кровоток, в большей степени расширяют приносящую артериолу, чем выносящую); сокращают контакт нефроцитов с мочой, ускоряя ее продвижение по канальцам; тормозят реабсорбцию воды в нисходящем колене петли нефрона; подавляют реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах (цАМФ ингибирует симпорт Na^+ — HCO_3 в базальной мембране).

Показания: отечный синдром почечного генеза (в составе комплексной терапии), купирование приступа бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме, ХОБЛ; гипертензия в малом круге кровообращения.

Побочные эффекты: тахикардия, гипотензия, учащение приступов стенокардии, головокружение, головная боль, бессонница, возбуждение, тремор, тошнота, рвота, диарея, болезненность в месте инъекции, эксфолиативный дерматит.

Противопоказания: артериальная гипотензия, пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, инфаркт миокарда; эпилепсия; язвенная болезнь желудка и ДПК, гиперацидный гастрит; тяжелая печеночная и почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания.

Сердечные гликозиды

Дигоксин*

Рис. 17.24. (3β,5β,12β)-3-[(O-2,6-Дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1"4)-O-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1"4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)окси]-12,14-дигидроксикард-20(22)-енолид

Гликозид листьев наперстянки шерстистой, кардиотоник (оказывает положительное инотропное, отрицательное хронотропное и дромотропное действие). Слабо выражен диуретический эффект.

Механизм диуретического действия. Повышение минутного объема сердца (за счет ингибирования Na^{+}/K^{+}-АТФазы мембраны кардиомиоцитов) положительно сказывается на кровообращении в целом. Уменьшается венозный застой. ОПСС уменьшается, кровоснабжение и оксигенация улучшаются. Функции почек нормализуются, диурез увеличивается. Не исключено и прямое действие на почки, в результате чего уменьшается реабсорбция ионов Na^{+}.

Показания: хроническая сердечная недостаточность, мерцательная тахиаритмия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, трепетание предсердий.

Средства растительного происхождения

Можжевельника плоды (*Baccae Juniperi*) [можжевеловые ягоды (*Fructus Juniperi*)]

Высушенные зрелые ягоды можжевельника обыкновенного или вереса (*Juniperus communis L.*), семейство кипарисовых (*Cupressaceae*). Содержат эфирное масло (не менее 0,5%), сахара, органические кислоты, смолы и другие вещества. Применяют внутрь в виде настоя.

Противопоказания: нефриты, аллергические реакции в анамнезе.

Толокнянки листья (*Folia Arctostaphyli Uvae ursi*), медвежье ушко

Листья дикорастущего кустарника толокнянки обыкновенной [*Arctostaphylos Uva-Ursi (L.) Spreng.*], семейство вересковых (*Ericaceae*). Содержат гликозид арбутин (6%), расщепляющийся в организме с образованием гидрохинона, органические кислоты, дубильные (30–35%) и другие вещества.

Применяют внутрь в виде настоя или отвара в качестве мочегонного и дезинфицирующего средства при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря и мочевыводящих путей. Листья толокнянки входят в состав мочегонных сборов.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе.

Хвоща полевого трава (*Herba Equiseti Arvensis*)

Побеги дикорастущего многолетнего травянистого растения хвоща полевого спорового (*Equisetumarvense L.*), семейство хвощевых (*Equisetaceae*). Содержат большое количество кремниевой кислоты, вяжущие вещества, сапонины, яблочную кислоту, минеральные соли и т.д.

Применяют внутрь в виде отвара.

Противопоказания: нефриты и нефрозонефриты, аллергические реакции в анамнезе.

Брусники листья (*Folia Vitisidaea*)

Листья дикорастущего многолетнего вечнозеленого кустарника брусники (*Vaccinium Vitisidaea L.*), семейство вересковых (*Ericaceae*). Содержат гликозид арбутин, флавонолы, органические кислоты и другие вещества.

Применяют внутрь в виде отвара и настоя.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе.

Березовые почки (*Gemmae Betulae*)

Высушенные почки березы повислой (*Betulapubescens Ehrh.*), семейство березовых (*Betulaceae*). Содержат эфирное масло (не менее 0,2%), дубильные вещества.

Применяют в виде настоя при отеках почечного и сердечного происхождения.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе.

Леспенефрил♣

Получают из стеблей и листьев бобового растения леспедезы головчатой (*Lespedeza capitata*) и плодов аниса. Повышает диурез (усиливая клубочковую фильтрацию), увеличивает выделение Na^- и в меньшей степени K^+, усиливает выведение с мочой азотистых веществ. Принимают внутрь.

Разработан аналогичный отечественный препарат леспефлан (*Lespeflanum*) — водно-спиртовой раствор очищенного экстракта леспедезы двухцветной [*Lespedeza bicolor* (*Turcz.*)]. Показания к применению такие же, как у Леспенефрила♣.

Показания: в комплексной терапии хронической почечной недостаточности.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе.

18. ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА БЕЛКОВОЙ И ПОЛИПЕПТИДНОЙ СТРУКТУРЫ

Гормоны — биологически активные вещества, вырабатываемые железами внутренней секреции (эндокринными). Поступая в кровь, они регулируют практически все виды обмена и функции большинства органов и тканей. Нарушение функции эндокринных желез как в сторону уменьшения выработки гормона, так и увеличения приводит к развитию заболеваний, требующих терапии гормональными препаратами либо антигормональными средствами.

Принципы гормональной регуляции

Синтез и выделение гормонов гипоталамуса и аденогипофиза регулируются по принципу обратной связи (положительной или отрицательной) (рис. 18.1), активность центров гипоталамуса и гипофиза зависит от концентрации циркулирующих в крови гормонов. Снижение содержания гормонов в крови стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему, а повышение сопровождается угнетающим эффектом.

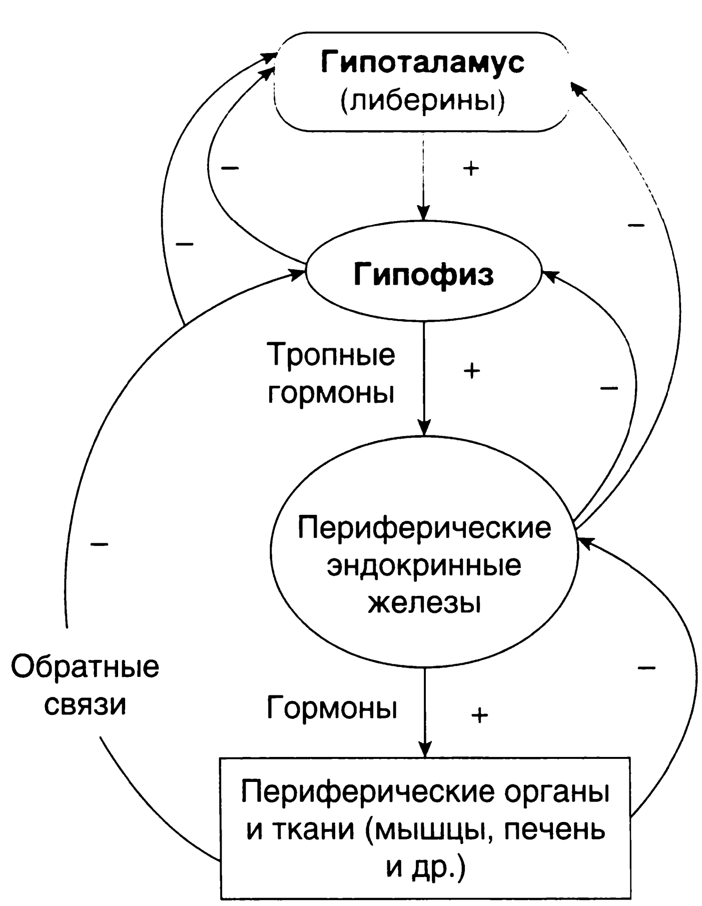


Рис. 18.1. Регуляция выделения гормонов. Плюс — положительная обратная связь, минус — отрицательная обратная связь.

Гормональные препараты — ЛС, содержащие гормоны или их синтетические аналоги, применяемые для гормонотерапии.

В зависимости от способа получения выделяют: препараты естественных гормонов, получаемые из животного сырья — желез внутренней секреции убойного скота, а также из крови и мочи некоторых животных и человека (инсулин); препараты в виде экстрактов из желез или высушенной ткани — содержат гормоны с примесью тканевых веществ [препараты экстрактов околощитовидных желез (паратиреоидин), надпочечников (кортин), гипофиза (питуитрин℘)]; синтетические препараты по химической структуре идентичны натуральным гормонам и их дериватам [препараты гормонов коры надпочечников (преднизолон, дексаметазон), половых желез (метилтестостерон, эстрадиол)]; синтетические препараты с гормоноподобными свойствами, отличающиеся по химической структуре от соответствующих гормонов (эстрогенные препараты, производные стильбена, дигидротахистерол); комбинированные препараты, представляющие смесь двух или более гормональных препаратов (амбосекс, состоящий из смеси женских и мужских половых гормонов).

Группы гормональных препартов по химическому строению.

- Вещества белкового и пептидного строения — препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, паращитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин.
- Производные аминокислот — препараты гормонов щитовидной железы.
- Стероидные соединения — препараты гормонов коры надпочечников и половых желез.

При гиперфункции эндокринных желез используют антагонисты гормонов, блокирующие соответствующие рецепторы или ингибирующие синтез гормонов.

Механизмы действия гормональных препаратов.

- Мембранный — характерен для гормонов белковой, пептидной и аминокислотной природы (гидрофильных гормонов), — гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной и паращитовидной желез, тиреокальцитонина щитовидной железы, за исключением йодтиронинов.
- Цитозольный (внутриклеточный) механизм характерен для гормонов стероидной структуры (гидрофобных гормонов) — ГКС, половых гормонов — андрогенов, эстрогенов, гестагенов и йодтиронинов.

Мембранный механизм действия.

Гидрофильные гормоны не способны проникать через цитоплазматическую мембрану. Рецепторы для данной группы гормонов располагаются на поверхности клеточной мембраны. Поскольку гормоны не проходят внутрь клеток, между ними и внутриклеточными процессами необходим вторичный посредник, который передает гормональный сигнал внутрь клетки. В качестве вторичных посредников могут служить инозитолсодержащие фосфолипиды, ионы Ca^{2+}, циклические нуклеотиды.

- Гормон (Г) взаимодействует с рецептором (R) и образует гормон-рецепторный комплекс (ГR), в котором меняется конформация рецептора. Это, в свою очередь, изменяет конформацию мембранного G-белка и ведет

к активации фермента аденилатциклазы, который переводит АТФ в цАМФ (рис. 18.2). Внутриклеточный цАМФ активирует протеинкиназу, которая катализируют фосфорилирование различных внутриклеточных белков, что приводит к реализации конечного эффекта гормона.

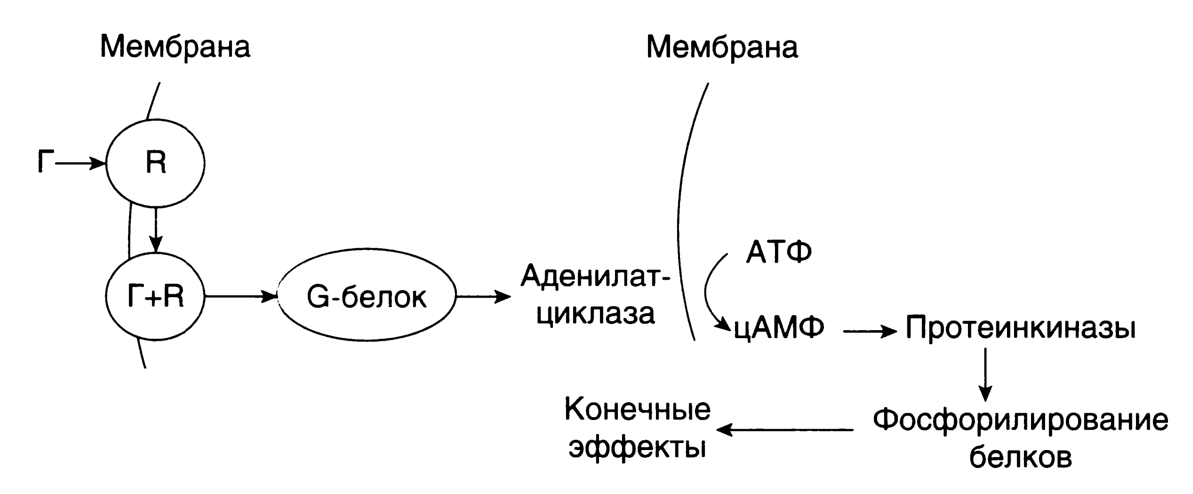


Рис. 18.2. Механизм действия гормонов с участием циклических нуклеотидов

- Взаимодействие гормона (Г) с рецептором (R) повышает проницаемость кальциевых каналов клеточной мембраны, и внеклеточный Ca^{2+} поступает в цитозоль. В клетках ионы Ca^{2+} взаимодействуют с регуляторным белком — кальмодулином. Комплекс «кальций–кальмодулин» активирует кальцийзависимые протеинкиназы, которые стимулируют фосфорилирование различных белков и приводят к конечным эффектам (рис. 18.3).



Рис. 18.3. Механизм действия гормонов с участием ионов Ca^{2+}

- Образование гормон-рецепторного комплекса (ГR) активирует в клеточной мембране фосфолипазу С, которая расщепляет фосфатидилинозит на вторичные посредники — диацилглицерол и инозитол-3-трифосфат (рис. 18.4). Они активируют выход ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо в цитозоль. Ионы Ca^{2+} взаимодействуют с кальмодулином, что активирует протеинкиназы и последующее фосфорилирование белков, сопровождающееся конечными эффектами гормона. Диацилглицерол также активирует протеинкиназу С, которая фосфорилирует сериновые или треониновые специфические белки-мишени, в результате чего может меняться проницаемость мембран, в ряде случаев через систему посредников происходит экспрессия генов.

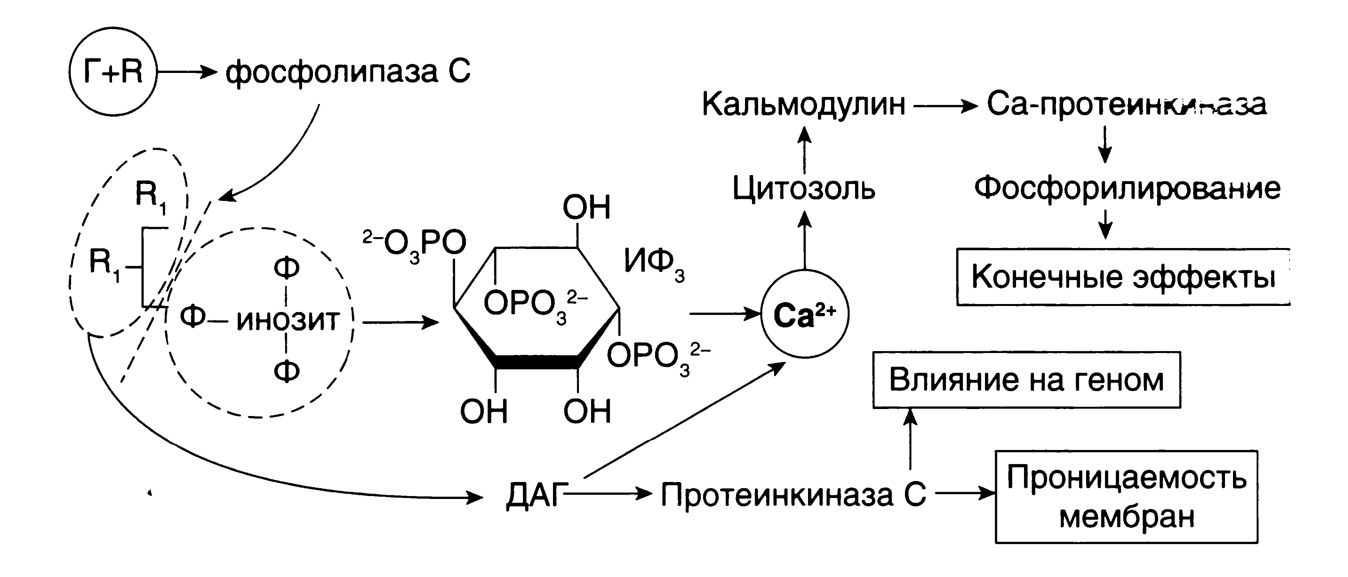


Рис. 18.4. Механизм действия гормонов с участием диацилглицерола (ДАГ) и инозитол трифосфата (ИФ3)

Цитозольный механизм действия. Липофильные гормоны способны проникать в клетку через клеточную мембрану, рецепторы для них располагаются в цитозоле, на митохондриях, на поверхности ядра. Рецепторы гормонов включают два домена: для связывания с гормоном и с ДНК. Рецептор при взаимодействии с гормоном изменяет свою структуру, освобождается от шаперонов, в результате чего гормон-рецепторный комплекс приобретает способность проникать внутрь ядра и взаимодействовать с определенными участками ДНК. Это, в свою очередь, ведет к изменению скорости транскрипции (синтез РНК), а вследствие этого меняется и скорость трансляции (синтез белка) (рис. 18.5).

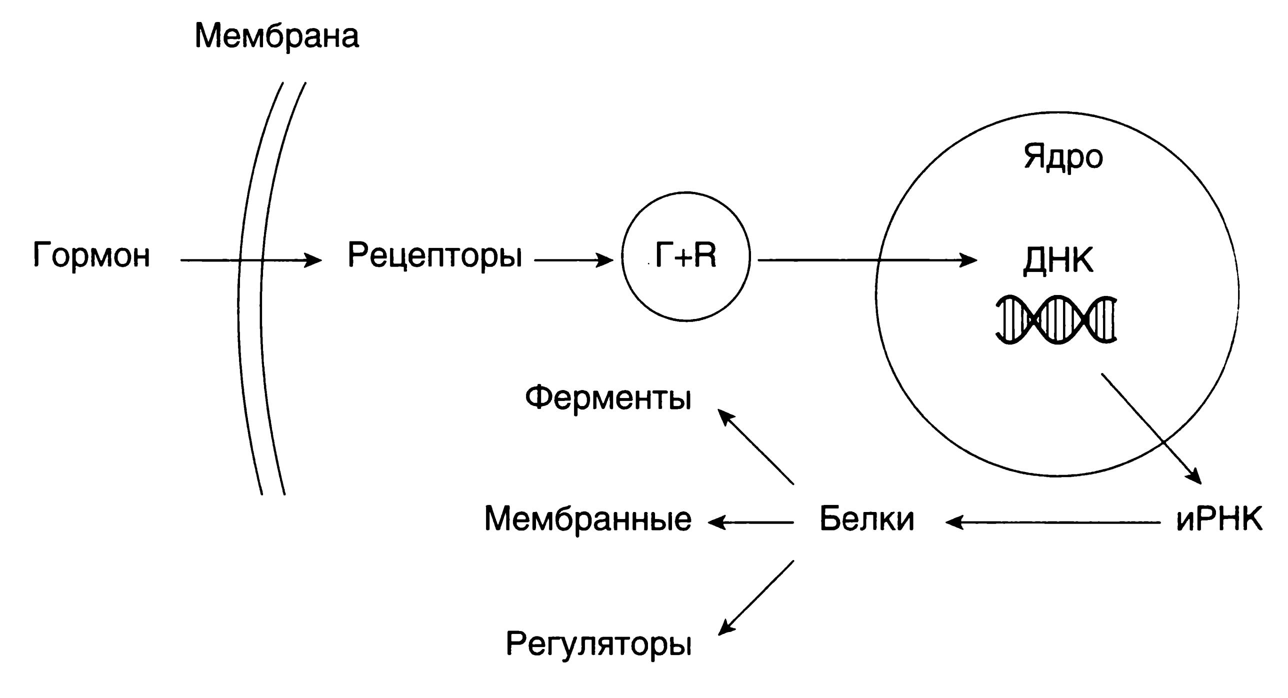


Рис. 18.5. Цитозольный механизм действия гормонов

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА

Группы гормонов гипоталамуса (табл. 18.1).

- Рилизинг-гормоны стимулируют секрецию гормонов передней доли гипофиза (соматолиберин, пролактолиберин, гонадолиберин).
- Статины тормозят секрецию гормонов передней доли гипофиза (соматостатин, пролактостатин).
- Гормоны окситоцин, вазопрессин традиционно называются гормонами задней доли гипофиза по месту их хранения и высвобождения, хотя синтезируются гипоталамусом.

Таблица 18.1. Гормоны и гормональные препараты

Либерины	Статины	Препараты
Кортиколиберин		
Тиреолиберин		Рифатироин (+)
Гонадолиберин		Гонадорелин, Леупролид, Нафарелин (–/+)
Соматолиберин	Соматостатин	Соматостатин (–), Октреотид (–), Серморелин (+)
Пролактолиберин	Пролактостатин	
Меланолиберин	Меланостанин	

+ — стимулирует, – — угнетает

Особенности отдельных препаратов

Соматостатин (Стиламин♠)

Рис. 18.6. Структурная формула соматостатина

Синтетический циклический 14-аминокислотный пептид, по структуре и действию сходный с естественным соматостатином. Снижает выделение гастрина, желудочного сока, пепсина, уменьшает эндокринную и экзокринную секрецию поджелудочной железы, подавляет секрецию глюкагона. Препятствует выделению гормона роста, уменьшает объем кровотока во внутренних органах. Лечение проводится только в условиях стационара, назначают внутривенно.

Показания: акромегалия, кровотечения при язвенной болезни желудка и ДПК, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, эрозивный и геморрагический гастрит, свищи поджелудочной железы, желчного пузыря, кишечника (в комплексной терапии), профилактика осложнений после хирургических вмешательств на поджелудочной железе.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, боли в животе, головокружение, брадикардия.

Противопоказания: беременность и период грудного вскармливания.

Октреотид (Сандостатин♣)

Рис. 18.7. Структурная формула октреотида

Синтетический аналог соматостатина. В 45 раз активнее соматостатина ингибирует высвобождение гормона роста, в 2 раза активнее подавляет секрецию инсулина. T½ после подкожного введения — 80–100 мин, после внутривенного — 10–90 мин и действует около 12 ч. Назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Показания: акромегалия, язвенная болезнь желудка и ДПК, секретирующие опухоли (гастриномы, глюкагономы, инсулиномы, соматолибериномы), остановка и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пи-

щевода у больных циррозом печени, острый панкреатит, профилактика осложнений после хирургических вмешательств на поджелудочной железе.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, боли в животе, газообразование, диарея, нарушение функции печени; при длительном применении (после 6 мес) — холестаз, образование желчных камней, преходящее снижение толерантности к глюкозе, головная боль, брадикардия.

Противопоказания: беременность и период грудного вскармливания.

Ланреотид*

Рис. 18.8. Структурная формула ланреотида

Синтетический аналог соматостатина. Действует аналогично октреотиду, но более продолжительно. Угнетает секрецию соматотропного гормона, ТТГ (тиреотропного гормона) передней доли гипофиза, подавляет секрецию многих пептидов и других биологически активных веществ, включая гастрин, инсулин, глюкагон, пищеварительные ферменты, соляную кислоту, вазоинтестинальный пептид, серотонин. Т½ — 2,7–7,7 сут. Назначают внутримышечно, подкожно.

Показания: акромегалия, эндокринные опухоли гастроэнтеропанкреатической системы (симптоматическое лечение), осложнения после операций на поджелудочной железе (профилактика), острый панкреатит.

Побочные эффекты и противопоказания: см. «Октреотид».

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

Гипофиз состоит из трех долей: передней, задней и маловыраженной средней. Передняя и средняя доли содержат железистые клетки и объединяются под названием «аденогипофиз», задняя доля — «нейрогипофиз» (рис. 18.9).

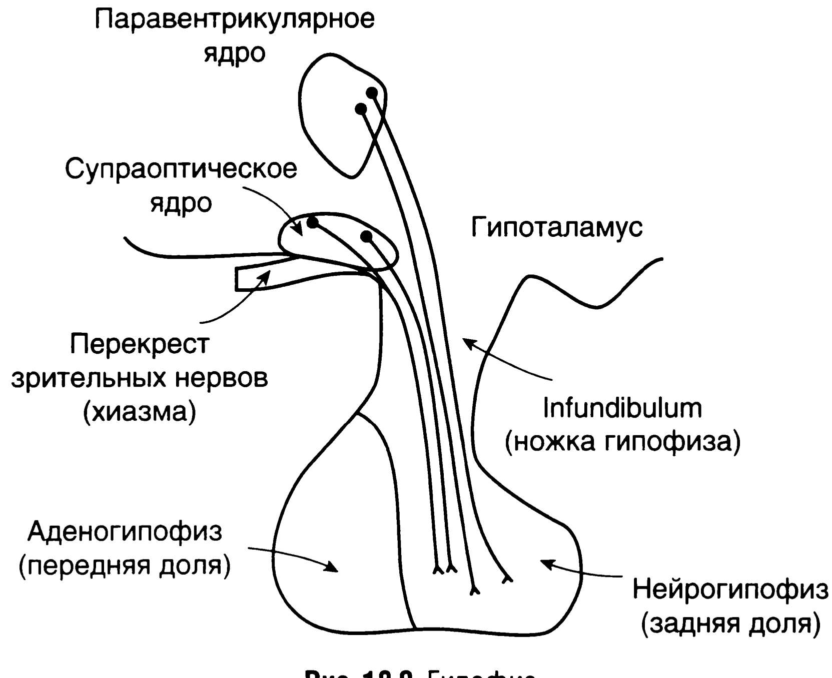


Рис. 18.9. Гипофиз

Передняя доля продуцирует гормоны.

- Адренокортикотропный — стимулирует кору надпочечников.
- Соматотропный — стимулирует синтез белка в клетках, образование глюкозы и распада жиров, рост организма.
- Тиреотропный — регулирует биосинтез и секрецию гормонов щитовидной железы.
- Лактотропный — регулирует лактацию, дифференцировку различных тканей, ростовые и обменные процессы.
- Фолликулостимулирующий — способствует созреванию фолликулов в яичниках, стимулирует пролиферацию эндометрия, обеспечивает полноценный сперматогенез.
- Лютеинизирующий — вызывает овуляцию и образование желтого тела, созревание гландулоцитов яичка, выработку тестостерона.

Средняя доля секретирует меланоцитстимулирующие гормоны, которые регулируют синтез меланинов (меланогенез) меланоцитами кожи, волос и пигментного слоя сетчатки глаза.

Задняя доля состоит из нервных окончаний и клеток, напоминающих глию (питуициты). В ней содержатся окситоцин, вазопрессин (антидиуретический гормон). Эти гормоны образуются в нейросекреторных клетках, берущих начало в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Их аксоны приходят по ножке гипофиза к его задней доле. Окончания этих аксонов вступают в тесный контакт с капиллярами нейрогипофиза, куда и высвобождаются окситоцин и вазопрессин. Высвобождение обоих гормонов происходит под влиянием нервных импульсов. Вазопрессин участвует в регуляции мочеобразования, усиливая обратное всасывание воды из первичной мочи, обеспечивает водно-солевой гомеостаз организма. Окситоцин стимулирует гладкую мускулатуру матки во время родов и лактацию (табл. 18.2).

Таблица 18.2. Гормоны передней и задней долей гипофиза и их препараты

Гормон	Препараты гормонов гипофиза и заменители
Адренокортикотропный гормон (АКТГ, Кортикотропин)	Кортикотропин, Козитропин
Соматотропический гормон (СТГ, Гормон роста, Соматотропин)	Гормон роста (Соматотропин), Соматрем
Тиреотропный гормон (ТТГ, Тиротропин)	Тиротропин
Лактотропный гормон (ЛТГ, Пролактин, Лактотропин, Маммотропин)	Лактин
Гонадотропные гормоны	
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (Фоллитропин)	Гонадотропин менопаузальный (Менотропины)
Лютеинизирующий гормон (ЛНГ, Лютропин)	Гонадотропин хорионический (Пролан)
Окситоцин	Окситоцин
Вазопрессин (антидиуретический гормон)	Вазопрессин, Десмопрессин, Липрессин
	Питуитрин, Адиуректин (содержат оба гормона)

Препараты гормонов передней доли гипофиза

Особенности отдельных препаратов

Кортикотропин♣

Ser–Tyr–Ser–Met–Glu–His–Phe–Arg–Trp–Gly–Lys–Pro–Val–Gly–
Lys–Lys–Arg–Arg–Pro–Val–Lys–Val–Tyr–Pro–Asn–Gly–Ala–Glu–
Asp–Glu–Ser–Ala–Glu–Ala–Phe–Pro–Leu–Glu–Phe

Рис. 18.10. Структурная формула кортикотропина

Полипептидный гормон передней доли гипофиза. Состоит из 39 аминокислот. Является физиологическим стимулятором коры надпочечников. Повышает синтез и выделение в кровоток ГКС и андрогенов. Действие сходно с действием ГКС. Назначают внутривенно, внутримышечно.

Показания: надпочечниковая недостаточность; профилактика синдрома отмены после длительного лечения ГКС, исследование функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Побочные эффекты: отечный синдром, повышение АД, тахикардия, усиление белкового обмена с отрицательным азотистым балансом, возбуждение, бессонница, гирсутизм, дисменорея, задержка рубцевания ран, ульцерагенное действие, обострение скрытых очагов инфекций, гипергликемия, кетоз, у детей — задержка роста.

Противопоказания: АГ, болезнь Иценко–Кушинга, ХСН III степени, острый эндокардит, психозы, нефрит, язвенная болезнь желудка и ДПК, послеоперационный период, туберкулез (активная форма при отсутствии специфического лечения), сахарный диабет, беременность, период грудного вскармливания.

Соматотропин

Рис. 18.11. Структурная формула соматотропина

Полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка. Стимулирует скелетный и соматический рост, а также оказывает выраженное влияние на

метаболические процессы. В настоящее время соматотропин исключен из номенклатуры ЛС и заменен препаратами соматотропина, получаемыми методами генной инженерии (генотропин, норддитропин). T½ — 3–5 ч, назначают подкожно, внутримышечно.

Показания: задержка роста у детей вследствие недостаточной секреции гормона роста, синдром Шерешевского–Тернера, хроническая почечная недостаточность; дефицит гормона роста (в качестве заместительной терапии), остеопороз.

Побочные эффекты: головная боль, отечный синдром, гипергликемия, тошнота, рвота.

Противопоказания: злокачественные опухоли, беременность и период грудного вскармливания.

Гонадотропины

Классификация препаратов.

1. Обладающие активностью фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (с различным их соотношением).
   - Гонадотропин хорионический♠.
   - Менотропин (Гонадотропин менопаузный♠).
   - Урофоллитропин.
2. Препараты фолликулостимулирующего гормона.
   - Фоллитропин альфа♠.
   - Фоллитропин бета♠.

Особенности отдельных препаратов

Гонадотропин хорионический♠

Стимулирует выработку прогестерона желтым телом и поддерживает развитие плаценты. Оказывает гонадотропное действие, преимущественно лютеинизирующее: у женщин препарат вызывает овуляцию и стимулирует синтез эстрогенов и прогестерона, у мужчин — стимулирует сперматогенез и продукцию половых стероидов. T½ — 8 ч. Назначают внутримышечно.

Показания: у женщин — ановуляторное бесплодие, привычный и угрожающий выкидыш, дисфункциональные маточные кровотечения; у мужчин — гипогонадизм, крипторхизм, задержка полового развития, нарушение сперматогенеза.

Побочные эффекты: чрезмерное увеличение яичек, находящихся в паховом канале (что иногда препятствует их дальнейшему опусканию), при передозировке препарата — гиперстимуляция яичников с увеличением их размеров у женщин.

Противопоказания: опухоли гипофиза, воспалительные заболевания репродуктивной системы, гормонально-активные опухоли половых желез, отсутствие половых желез (врожденное или после оперативного вмешательства), раннее наступление менопаузы, тромбофлебит, беременность и период грудного вскармливания.

Фоллитропин альфа♣

Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон. Стимулирует образование фолликулов. Оказывает эстрогеноподобное действие (повышает уровень эстрогенов и стимулирует пролиферацию эндометрия). Т ½ — в первой фазе 2 ч, во второй фазе — 1 сут. Назначают внутримышечно, подкожно.

Показания: бесплодие, обусловленное гипоталамо-гипофизарной дисфункцией; проведение различных программ вспомогательной репродукции.

Побочные эффекты: синдром гиперстимуляции яичников (боли внизу живота, тошнота, рвота, возрастание массы тела), увеличение или образование кист яичников, асцит, тромбоэмболические нарушения, лихорадка, артралгия.

Противопоказания: увеличение или образование кист яичников, гинекологические кровотечения неясной этиологии, опухоли репродуктивной системы, гипоталамуса или гипофиза, беременность и период грудного вскармливания.

Препараты задней доли гипофиза

Особенности отдельных препаратов

Окситоцин♣

Рис. 18.12. Структурная формула окситоцина

Синтетическое гормональное средство, по фармакологическому действию подобно эндогенному окситоцину.

Фармакологические эффекты: утеротонизирующий (стимулирующий родовую деятельность), лактотропный. Практически лишен вазоконстрикторного и антидиуретического действия. Т½ — 1–6 мин (уменьшается на поздних сроках беременности и в период грудного вскармливания). Назначают внутримышечно, внутривенно.

Механизм действия. Увеличивает проницаемость клеточных мембран для ионов Ca^{2+}, повышает тонус и сократительную активность миометрия (особенно в конце беременности, в течение родовой деятельности и непосредственно во время родоразрешения). Сокращает миоэпителиальные клетки вокруг аль-

веол молочной железы. стимулирует поступление молока в крупные протоки и синусы, способствуя усилению отделения молока.

Показания: стимуляция родовой деятельности, профилактика и лечение гипотонических маточных кровотечений. ускорение послеродовой инволюции матки, гиполактация в послеродовом периоде.

Побочные эффекты: при быстром внутривенном введении – брадикардия. при длительном внутривенном введении – гипергидртация; аллергические реакции, тошнота, рвота.

Противопоказания: узкий таз. поперечное и косое положение плода, лицевое предлежание плода. преждевременные роды. угрожающий разрыв матки, чрезмерное растяжение матки. матка после многократных родов, частичное предлежание плаценты. хроническая почечная недостаточность.

Вазопрессин℘

Рис. 18.13. Структурная формула вазопрессина

Фармакологические эффекты.

- Антидиуретический — связан с удержанием воды в организме за счет увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов почек.
- Вазопрессорный — с повышением периферического сосудистого сопротивления на фоне увеличения объема циркулирующей крови вследствие задержки жидкости в организме.

Т½ препарата — 20 мин. Назначают внутримышечно, подкожно, внутривенно, интраназально.

Показания: несахарный диабет, желудочно-кишечное кровотечение, в частности, из варикозных вен пищевода.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, тошнота, боли в животе, аллергические реакции.

Противопоказания: ИБС, нарушения периферического кровообращения: для интраназального применения — ринит, гайморит.

Десмопрессин*

Рис. 18.14. Структурная формула десмопрессина

Синтетический аналог естественного гормона вазопрессина с выраженным антидиуретическим действием, но с минимальным влиянием на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов. Стимулирует активность VIII фактора свертывания крови. Увеличивает концентрацию плазминогена без клинически значимого усиления фибринолиза. T½ в начальной фазе — 8 мин, в конечной фазе — 75 мин. Назначают интраназально, подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Показания: несахарный диабет, энурез, гемофилия A, болезнь Виллебранда (кроме типа IIb).

Побочные эффекты: головная боль, тошнота и рвота, отеки, повышение АД, аллергические реакции.

Противопоказания: врожденная или психогенная полидипсия, отечный синдром, недостаточность кровообращения, болезнь Виллебранда (тип IIb), ИБС, беременность.

Питуитрин℘

Гормональный препарат, получаемый из задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней. Основными действующими веществами питуитрина℘ являются окситоцин и вазопрессин. Назначают внутривенно, внутримышечно.

Фармакологическое действие.

- Окситоцин — вызывает сокращение мускулатуры матки.
- Вазопрессин — повышает ОПСС и повышает АД, участвует в регулировании постоянства осмотического давления крови, вызывая увеличение реабсорбции воды в извитых канальцах почек и уменьшение реабсорбции хлоридов.

Показания: несахарный диабет, энурез, первичная и вторичная слабость родовой деятельности, субинволюция матки и гипотонические кровотечения в раннем послеродовом периоде.

Побочные эффекты: спазм сосудов головного мозга, нарушение кровообращения, коллапс (в больших дозах при быстром введении).

Противопоказания: выраженный атеросклероз, гипертоническая болезнь, тромбофлебит, угроза разрыва матки, неправильное положение плода.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа вырабатывает два типа гормонов.

- Йодсодержащие тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) — вырабатываются фолликулами.
- Кальцитонин — вырабатывается парафолликулярными клетками.

Функции гормонов, содержащих йод

- Повышение основного обмена: увеличение потребления кислорода большинством тканей, повышение температуры тела, усиление распада белков, углеводов, жиров (снижение содержания в крови холестерина, массы тела).
- Усиление эффекта катехоламинов (тахикардия).
- Участие в регуляции роста и развития организма (влияние на формирование мозга, костной ткани и других органов и систем).

3, 5, 3 трийодтиронин (T_3)

3, 5, 3, 5 тетрайодтиронин (T_4)
Тироксин

Рис. 18.15. Структурные формулы трийодтиронина и тетрайодтиронина

В синтезе тироксина (тетрайодтиронина) и трийодтиронина принимает участие йод, поступающий с пищей. Йодиды, циркулирующие в крови, поглощаются щитовидной железой, где окисляются до йода, который взаимодействует с аминокислотой тирозином. При этом образуются моно- и дийодтирозин, являющиеся предшественниками тиреоидных гормонов. Синтезируемые из них тироксин и трийодтиронин депонируются в фолликулах щитовидной железы в составе белка тиреоглобулина (рис. 18.16).

Тирозин +I → 3-монойодтирозин (МИТ) +I → 3,5-дийодтирозин (ДИТ)

МИТ+ДИТ → (Серин) 3,5,3 трийодтиронин (T_3)

ДИТ+ДИТ → (Серин) 3,5,3,5 тетрайодтиронин (T_4)

Рис. 18.16. Синтез трийодтиронина и тетрайодтиронина

Из железы в кровь гормоны поступают при участии протеолитических ферментов, которые отщепляют их от тиреоглобулина. Поглощение йодидов железой, синтез гормонов и их высвобождение в кровь регулируются тиреотропным гормоном передней доли гипофиза. Циркулирующий в крови тироксин почти полностью связан с глобулином, в меньшей степени связывается трийодтиронин. Тироксин можно считать прогормоном, так как в клетках он в основном превращается в трийодтиронин, который и взаимодействует со специфическими рецепторами в ядре клетки. Рецепторы обладают значительно большим аффинитетом к трийодтиронину, чем к тироксину.

Гормональные препараты при гипофункции щитовидной железы

Классификация.

1. Монокомпонентные.
   - Левотироксин натрия (L-Тироксин♠, Эутирокс♠).
   - Трийодтиронина гидрохлорид℘ (лиотиронин♠).

2. Комбинированные: Тиреокомб♠ (левотироксин натрия, лиотиронин, калия йодид).

Особенности отдельных препаратов

Левотироксин натрия (L-Тироксин♠, Эутирокс♠)

Синтетический аналог гормона щитовидной железы. T½ — 6–8 дней. Назначают внутрь.

Показания: гипотиреоз.

Побочные эффекты: тахиаритмии, боль за грудиной, тремор, беспокойство, инсомния, гипергидроз, снижение массы тела, диарея, алопеция, нарушение функций надпочечников (при гипофизарном или гипоталамическом гипотиреозе), аллергические реакции.

Противопоказания: тиреотоксикоз, острый инфаркт миокарда, острый миокардит, некорригированная недостаточность надпочечников.

Рис. 18.17. 3,5,3',5'-Тетрайод-L-тиронин

Трийодтиронина гидрохлорид℘ (Лиотиронин♠)

Рис. 18.18. (2S)-2-Амино-3-[4-(4-гидрокси-3-иодофенокси)-3,5-дийодофенил]пропановая кислота

Синтетический аналог гормона щитовидной железы. Действие развивается быстрее, чем у тироксина (максимум отмечается в интервале 24–48 ч), и сохраняется несколько дней. На обмен веществ влияет в 3–5 раз сильнее, чем тироксин. T½ — 2,5 сут. Назначают внутрь.

Показания: гипотиреоз.

Побочные эффекты и противопоказания: см. «L-тироксин».

Тиреокомб♠ (левотироксин натрия, лиотиронин, калия йодид)

Показания: гипотиреоз.

Побочные эффекты и противопоказания: см. «L-тироксин».

АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация.

1. Угнетающие продукцию тиреотропного гормона передней доли гипофиза.
   - Йод♠.
   - Дийодтирозин℘.
2. Угнетающие синтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе.
   - Тиамазол (Мерказолил♠).
   - Пропилтиоурацил♠.
3. Нарушающие поглощение йода щитовидной железой.
   - Калия перхлорат♠.
4. Разрушающие клетки фолликулов щитовидной железы.
   - Радиоактивный йод♠.

Особенности отдельных препаратов

Йод используют в виде молекулярного йода или йодидов. Хорошо всасывается из ЖКТ.

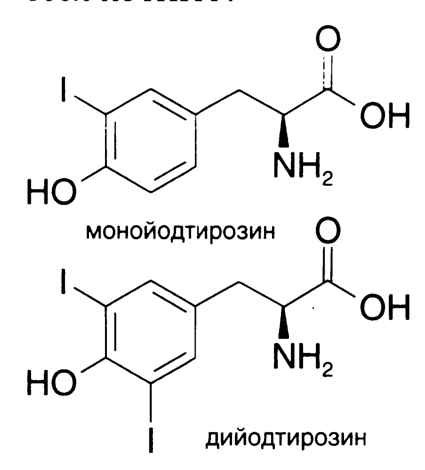


Рис. 18.19. Структурные формулы монойодтирозина и дийодтирозина

Механизм действия. Угнетает продукцию тиролиберина, а затем тиреотропного гормона гипофиза. Соответственно, снижается продукция тиреоидных гормонов. Вызывает уменьшение объема щитовидной железы.

Показания: легкие и средние формы гипертиреоза.

Побочные эффекты: симптомы йодизма, аллергические реакции на компоненты препарата.

Противопоказания: вторичный гипертиреоз при применении йода, беременность и период грудного вскармливания.

Аналогичное по механизму угнетение высвобождения тиреотропного гормона наблюдается при введении дийодтирозина. Назначают внутрь.

Тиамазол (Мерказолил♠)

N
N SH
CH_3

Рис. 18.20. 1-Метил-3 Н-имидазол-2-тион

Механизм действия. Нарушает синтез гормонов щитовидной железы ингибируя йодидпероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в щитовидной железе с образованием трийод- и тетрайодтиронина (тироксина), снижает внутреннюю секрецию тироксина, основной обмен, ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, повышает реципрокную активацию синтеза и выделения гипофизом ти-

реотропного гормона, что сопровождается некоторой гиперплазией щитовидной железы.

Назначают внутрь.

Показания: тиреотоксикоз.

Побочные эффекты: лейкопения и агранулоцитоз, зобогенный эффект [связан с повышением продукции тиреотропного гормона передней доли гипофиза (реакция на снижение концентрации циркулирующих в крови тиреоидных гормонов)], артралгия, аллергические реакции.

Противопоказания: агранулоцитоз, гранулоцитопения (в том числе в анамнезе), холестаз перед началом лечения, период грудного вскармливания.

Пропилтиоурацил*

По типу действия аналогичен мерказолилу.

O
NH
N
H
S

Рис. 18.21. 6-Пропил-2-сульфанилпиримидин-4-он

Показания: тиреотоксикоз.

Побочные эффекты и противопоказания: см. «Тиамазол».

Калия перхлорат*

Механизм действия. Тормозит накопление йода в щитовидной железе, угнетает образование тироксина, тиреостатический эффект.

Показания: тиреотоксикоз.

Побочные эффекты: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, диспепсия, печеночная недостаточность, гипертермия, зобогенный эффект.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и ДПК, заболевания кроветворных органов, беременность, период грудного вскармливания.

Радиоактивный йод*

Механизм действия. Деструкция клеток щитовидной железы происходит главным образом под влиянием β-лучей (90% излучения), в меньшей степени — γ-лучей.

Эффект развивается постепенно (через 1–3 мес и позже). Назначают внутрь.

Показания: тиреотоксикоз.

КАЛЬЦИТОНИН

Кальцитонин — это гормон щитовидной железы, синтезирующийся в парафолликулярных клетках, один из основных регуляторов кальций-фосфорного обмена.

Кальцитонин (тирокальцитонин℘)

Регулирует обмен кальция и фосфора в организме при участии паратгормона и активной формы витамина D_3 (функциональный антагонист паратгормона). T½ — 40–60 мин. Назначают внутривенно, внутримышечного, подкожно, интраназального.

Механизм действия. Снижает выход Ca^{2+} из костей; подавляет активность остеокластов и стимулирует образование и активность остеобластов; угнетает остеолиз, снижает повышенное содержание Ca^{2+} в сыворотке крови; усиливает выделение Ca^{2-}, фосфора и Na^- с мочой за счет снижения их реабсорбции в почечных канальцах (рис. 18.22).

Показания: остеопороз, несовершенный остеогенез, болезнь Педжета (деформирующая остеодистрофия), асептический некроз головок бедренных костей, фиброзная дисплазия, осложненное течение травматического поражения костей.



Рис. 18.22. Механизм действия кальцитонина

Побочные эффекты: приливы крови к лицу, головная боль, головокружение, вкусовые нарушения, диарея, тошнота, отсутствие аппетита, рвота, артралгия, повышенная утомляетмость, аллергические реакции.

Противопоказания: гипокальциемия, беременность, хронический ринит (при интраназальном введении препарата).

Миакальцик — кальцитонин лосося, получаемый синтетическим путем. По активности превосходит кальцитонин человека в 30–40 раз, действует более продолжительно.

ПРЕПАРАТ ГОРМОНА ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Паращитовидные железы секретируют паратгормон. Полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Регулирует обмен Ca^{2+} и фосфора, повышая уровень Ca^{2-} в крови путем влияния на органы-мишени: кости, кишечник, почки, при этом уровень фосфора снижается (рис. 18.23).

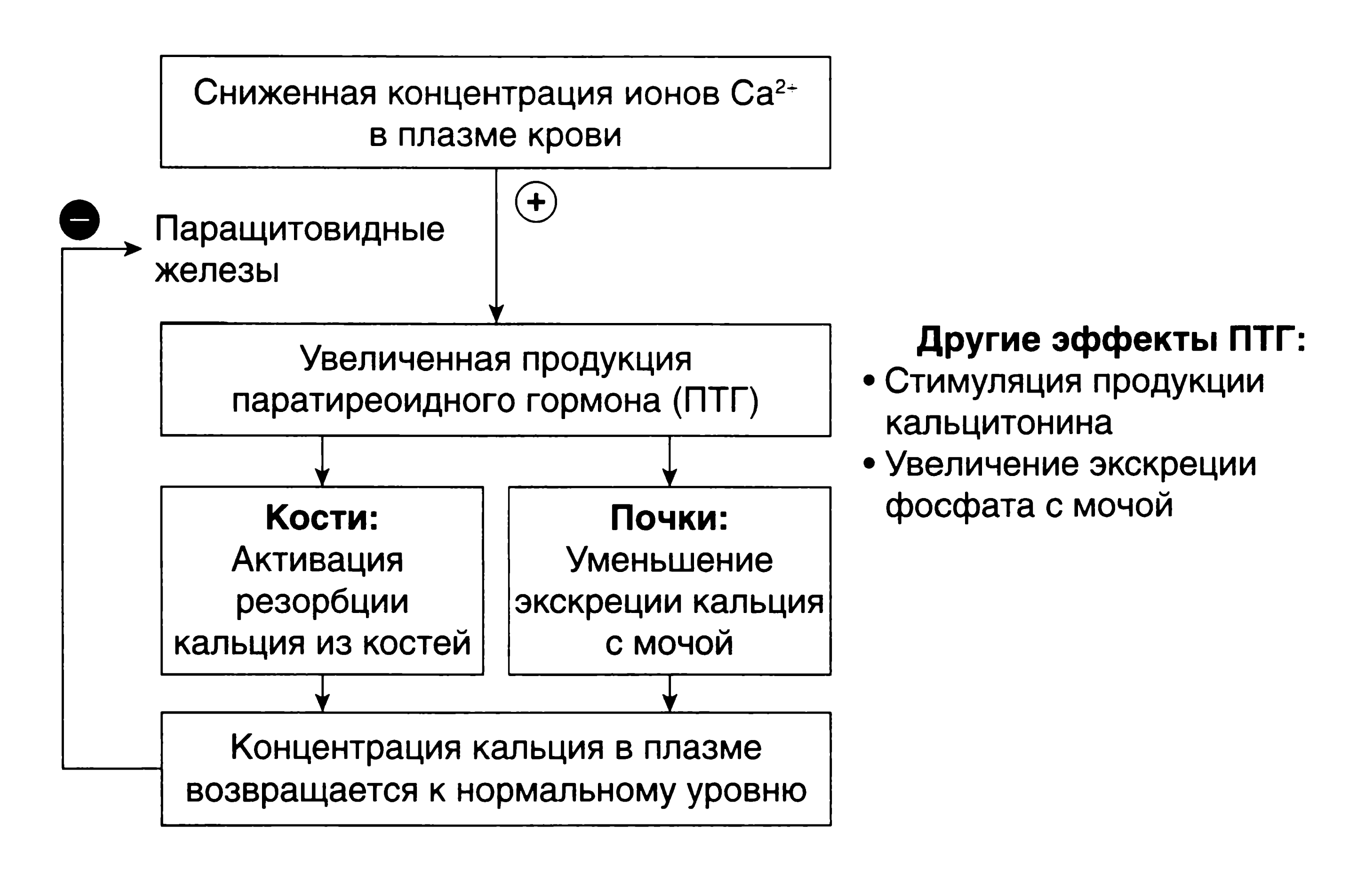


Рис. 18.23. Эффекты паратиреоидного гормона

Механизм действия. Активирует аденилатциклазу клеток-мишеней, взаимодействуя с мембранными рецепторами. Регуляция секреции осуществляется по механизму отрицательной обратной связи: понижение содержание Ca^{2+} в крови стимулирует секрецию паратиреоидного гормона, а повышение — тормозит, увеличивает выход Ca^{2+} и фосфатов из кости в кровь, тормозит синтез коллагена в остеобластах, увеличивает разрушение минеральной и органической части кости остеокластами и остеоцитами. Повышает абсорбцию Ca^{2+} из кишечника. Увеличивает реабсорбцию Ca^{2+} в почечных канальцах, уменьшает реабсорбцию фосфатов.

В практической медицине применяют препарат, получаемый из паращитовидных желез убойного скота — **Паратиреоидин♣**.

Назначают подкожно и внутримышечно. Действие начинается через 4 ч и продолжается до 24 ч.

Показания: гипопаратиреоз, тетания, спазмофилия.

Побочные эффекты: рвота, диарея, адинамия, мигрень, генерализованная фиброзная остеодистрофия, остеопороз, аллергические реакции.

Противопоказания: нарушение функций почек, гиперкальциемия, аллергические реакции.

Сравнительная характеристика кальцитонина и паратгормона представлена на рисунке 18.24.

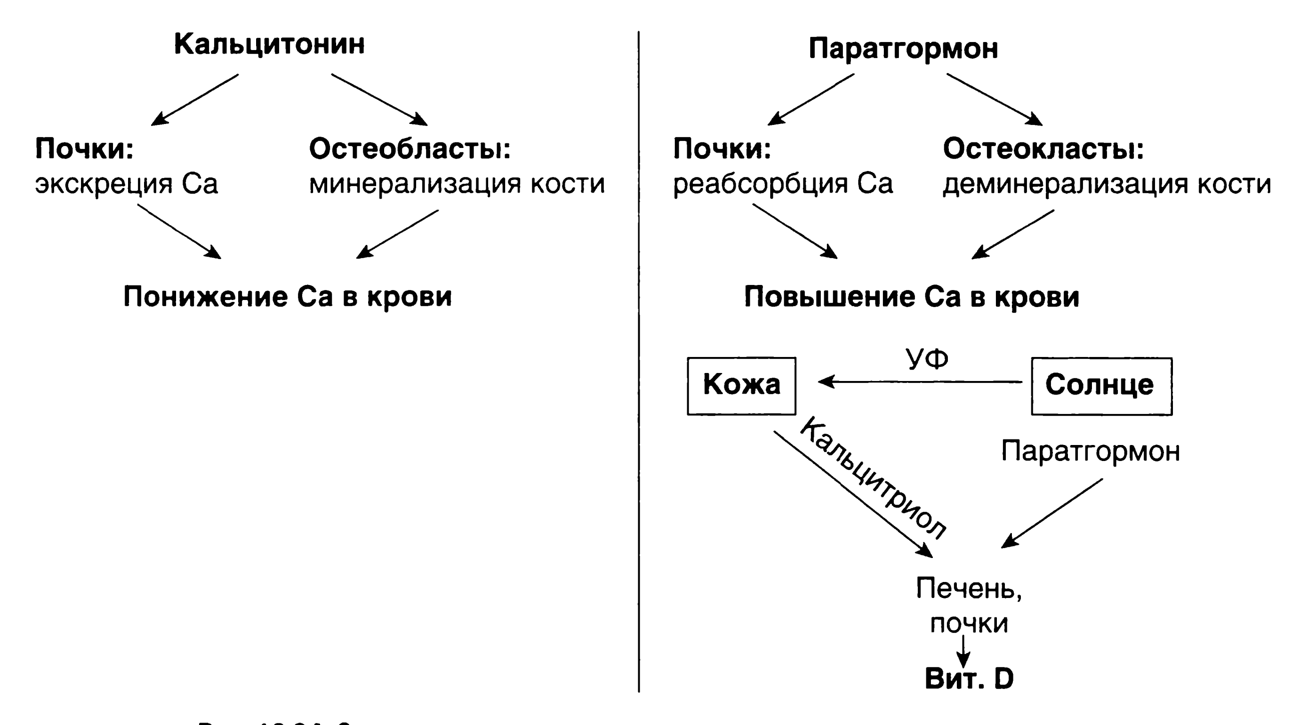


Рис. 18.24. Сравнительная характеристика кальцитонина и паратгормона

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В регуляции углеводного обмена большое значение имеют гормоны поджелудочной железы. β-Клетки островков Лангерганса (панкреатических островков) синтезируют проинсулин, из которого образуется инсулин, оказывающий выраженное гипогликемическое действие; α-клетки продуцируют глюкагон, вызывающий гипергликемию.

Для практической медицины наибольший интерес представляет гормон поджелудочной железы инсулин, применяемый для лечения сахарного диабета.

Классификация препаратов инсулина

1. Препараты с быстрым развитием максимального эффекта (через 1–4 ч) и кратковременным действием (4–8 ч).

- Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (Актрапид НМ♠, Актрапид МС♠, Хумулин Регуляр♠), инсулин растворимый [свиной монокомпонентный] (Инсулин С♠).

2. Препараты со средней скоростью развития максимального эффекта (через 6–12 ч) и средней продолжительностью действия (18–24 ч).
   - Инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный] (Монотард НМ♠), инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] (Протафан НМ♠, Инсуман Базал ГТ♠), инсулин цинк суспензия составная (Инсулин ленте СПП♠).
3. Препараты с медленным развитием максимального эффекта (через 12–18 ч) и длительным действием (24–40 ч).
   - Инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный] (Ультратард НМ♠), хумулин У-Л♠, инсулин гларгин, инсулин-изофан.

Инсулин

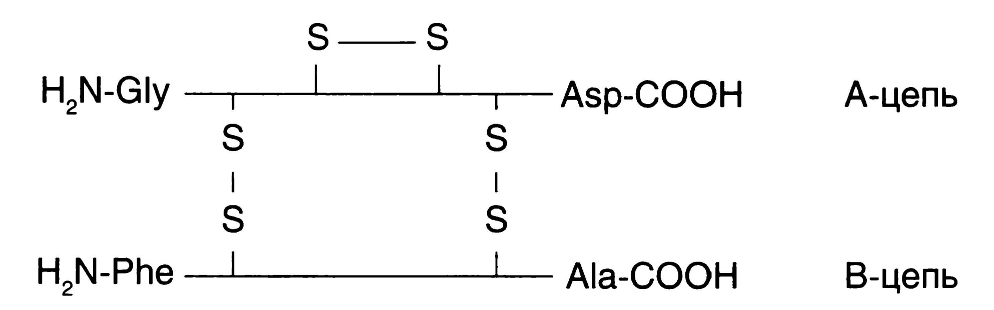


Рис. 18.25. Химическая структура инсулина

Универсальное и наиболее эффективное противодиабетическое средство. Полипептид, включающий две полипептидные цепочки, соединенные дисульфидными мостиками.

Секреция инсулина зависит от ионов Ca^{2+} (рис. 18.26).

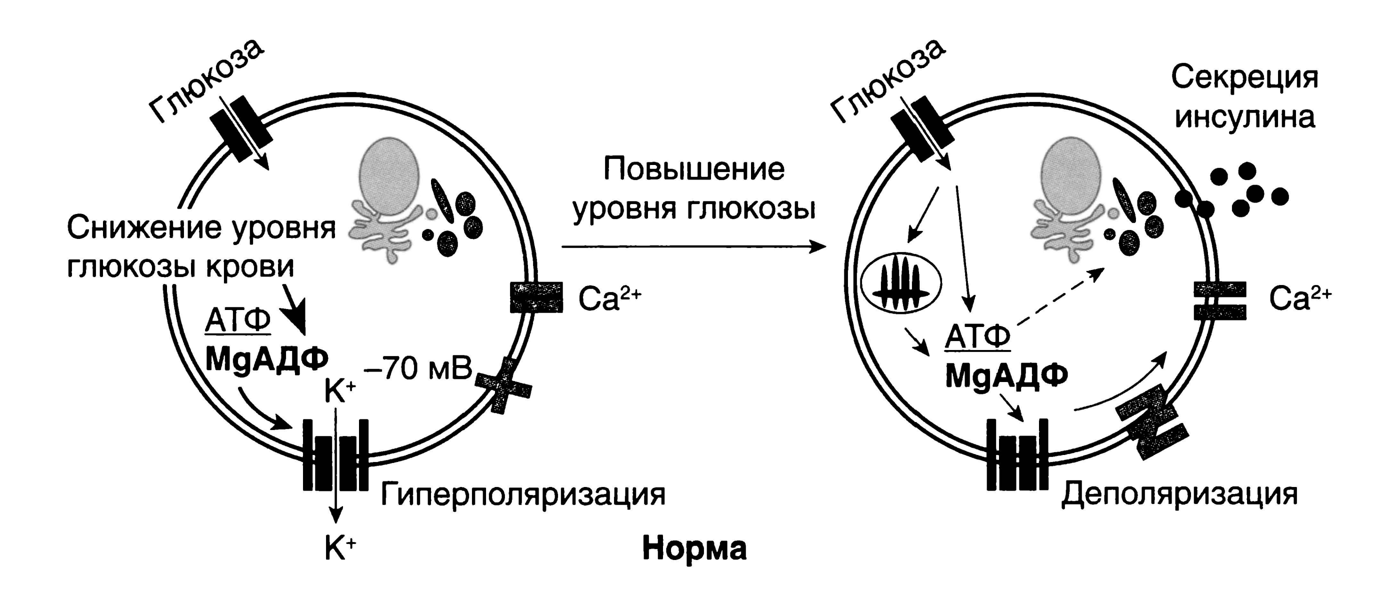


Рис. 18.26. Механизм секреции инсулина у здоровых людей

Запускает этот механизм глюкоза. Проникая в β-клетки при участии специального транспортера (Clut), глюкоза метаболизируется и способствует повышению внутриклеточного содержания АТФ. Последний, блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы, вызывает деполяризацию клеточной мембраны. Это способствует вхождению в β-клетки ионов Ca^{2+} (через открывающиеся потенциалзависимые кальциевые каналы) и высвобождению инсулина путем экзоцитоза. Продукцию инсулина стимулируют также аминокислоты. В печени инсулин инактивируется ферментом инсулиназой.

Влияние инсулина на обмен веществ представлено в табл. 18.3.

Таблица 18.3. Влияние инсулина на обмен веществ

	Печень	Адипоциты	Мышцы
Углеводы	↑ гликогенез, ↑ гликолиз, ↓ гликогенолиз, ↓ глюконеогенез, ↓ кетогенез	↑захват глюкозы, ↑синтез глицерола	↑ захват глюкозы путем повышения количества и активации GLUT-4 ↑ использования глюкозы путем: гликогенеза, ↑ гликогенолиза, ↓ гликогенолиза, ↑ гликолиза
Жиры	↑ липогенез, ↑ антикетогенез, ↑ свободных жирных кислот и ЛПОНП	↑ триглицериды, ↑ синтез жирных кислот ↓ липолиз	
Белки	↓ протеолиз		↑ захват аминокислот ↑ протеосинтез

Механизм гипогликемического действия инсулина

Взаимодействует с рецепторами на поверхности клеток, состоящими из двух α- и β-субъединиц. Образующийся комплекс «инсулин–рецептор» посредством эндоцитоза поступает внутрь клетки, где высвобождающийся инсулин оказывает свое действие. Кроме того, при взаимодействии с поверхностным рецептором активируются β-субъединицы, которые обладают тирозинкиназной активностью (рис. 18.27).

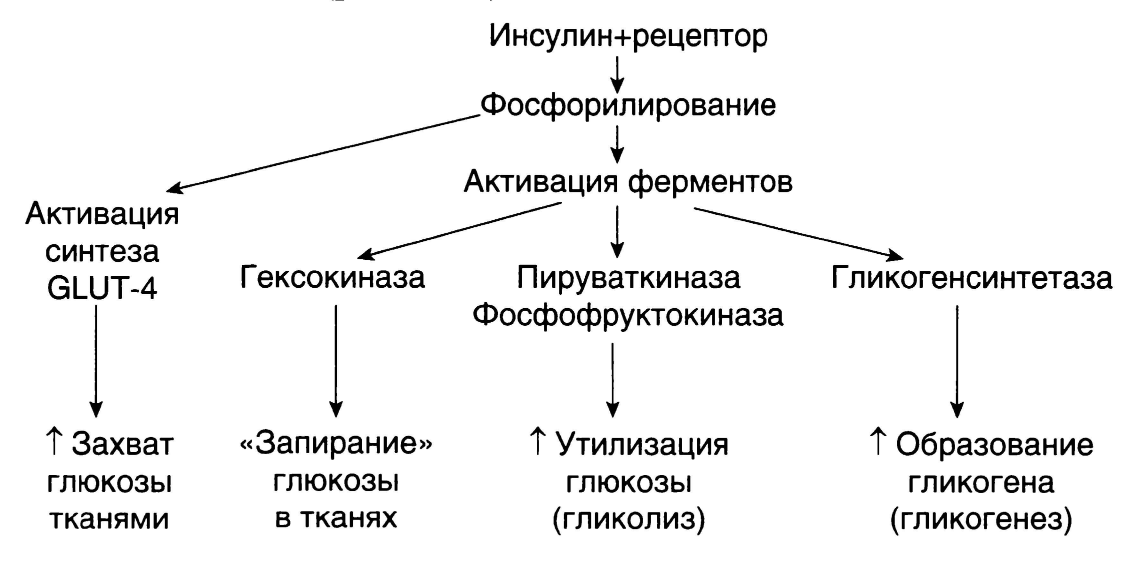


Рис. 18.27. Механизм гипогликемического действия инсулина

Инсулин активирует транспорт глюкозы через клеточные мембраны и ее утилизацию мышцами, жировой тканью. Возрастает гликогеногенез (инсулин активирует фермент гликогенсинтазу). В печени и скелетных мышцах он снижает гликогенолиз. Угнетает превращение аминокислот в глюкозу. Уменьшение содержания глюкозы в крови устраняет глюкозурию и связанные с ней повышенный диурез (полиурию) и жажду (полидипсию).

Стимулирует синтез белков. Следствием нормализации углеводного обмена является нормализация белкового обмена (уменьшается концентрация в моче азотистых соединений) и жирового обмена (в крови и моче перестают определяться кетоновые тела — ацетон, ацетоуксусная кислота, Р-оксимасляная кислота). Прекращаются снижение массы тела и чрезмерно выраженное ощущение голода (булимия), связанные с распадом жиров и интенсивным превращением белков в глюкозу.

Принципы инсулинотерапии.

- Суточная доза препарата должна максимально соответствовать физиологической. В течение дня следует вводить до 70% дозы, оставшиеся 30% — перед сном. Такой принцип позволяет имитировать реальную картину выработки гормонов поджелудочной железой.
- На выбор оптимальной дозы влияют суточные потребности в ЛС. Они зависят от физиологических особенностей организма. Так, одному человеку для усвоения одной хлебной единицы достаточно 1/2 единицы инсулина, а другому — 4.
- Для определения дозы необходимо измерять уровень глюкозы в крови после приема пищи, учитывая при этом количество употребленных калорий. Если глюкоза выше нормы, то дозу препарата поднимают на несколько единиц до тех пор, пока данный показатель не придет в норму.
- Корректировать дозы ЛС можно по гликемическим показателям. Согласно данному методу, на каждые 0,28 ммоль/л глюкозы при превышении 8,25 ммоль/л следует добавлять 1 единицу ЛС, то есть каждая дополнительная единица сахара требует 2–3 единицы препарата.

Назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно (при приеме внутрь инсулин разрушается пищеварительными ферментами).

Препараты инсулина кратковременного действия начинают действовать быстро, особенно при внутривенном введении. Препараты средней продолжительности и длительного действия медленно всасываются из места введения (назначают подкожно, внутримышечно). Их однократная инъекция обеспечивает длительный эффект. Для купирования диабетической комы не используются.

Показания: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая кома (внутривенно препараты кратковременного действия).

Побочные эффекты: гипогликемия, постинъекционная липодистрофия, боль и воспалительные реакции в месте инъекции, инсулинорезистентность

(связана с уменьшением числа рецепторов, снижением их аффинитета, выработка к инсулину антител), аллергические реакции.

Противопоказания: гипогликемия, инсулинома, аллергические реакции.

Синтетические пероральные противодиабетические средства

Классификация.

I. Средства, стимулирующие высвобождение эндогенного инсулина. Блокаторы АТФ-зависимых K^+-каналов β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы.
  A. Производные сульфонилмочевины.
    – I поколение.
      • Карбутамид, толазамид, толбутамид, хлорпропамид.
    – II поколение.
      • Глибенкламид (Манинил♠), гликлазид (Диабетон♠), глипизид (глинез℘), гликвидон (Глюренорм♠).
    – III поколение.
      • Глимеперид (Амарил♠).
  B. Производные бензойной кислоты.
    – Репаглинид (НовоНорм♠).
  C. Производные D-фенилаланина.
    – Натеглинид (старликс℘).
II. Средства, угнетающие глюконеогенез и способствующие поступлению глюкозы в ткани.
  • Бигуаниды.
    – Метформин (Сиофор♠, Глюкофаж♠).
III. Средства, повышающие чувствительность тканей к инсулину.
  • Тиазолидиндионы (глитазоны).
    – Росиглитазон (Авандия♠), пиоглитазон (Пиоглар♠).
IV. Средства, угнетающие всасывание глюкозы в тонкой кишке.
  • Ингибиторы α-глюкозидазы.
    – Акарбоза (Глюкобай♠).
V. Ингибиторы продукции глюкагона.
  • Синтетический аналог амилина.
    – Прамлинтид℘.
VI. Средства, ингибирующие реабсорбцию глюкозы в почках.
  • Глифлозины.
    – Дапаглифлозин (Форсига♠), Эмпаглифлозин (Джардинс♠), Канаглифлозин (Инвокана♠).

Особенности отдельных препаратов

Глибенкламид (манинил®)

Является основным представителем пероральных противодиабетических производных сульфонилмочевины. Может применяться в сочетании с бигуанидами. Длительность действия до 24 ч. Метаболизируется в печени. T½ — от 3 до 10–16 ч. Выводится почками и с желчью, приблизительно в равных количествах.

Механизм действия. Блокируют АТФ-зависимые K^+-каналы, что приводит к открыванию потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов, увеличению внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} и повышению высвобождения из β-клеток инсулина. Таким образом, действуют эти препараты опосредованно, повышая секрецию эндогенного инсулина (рис. 18.28).

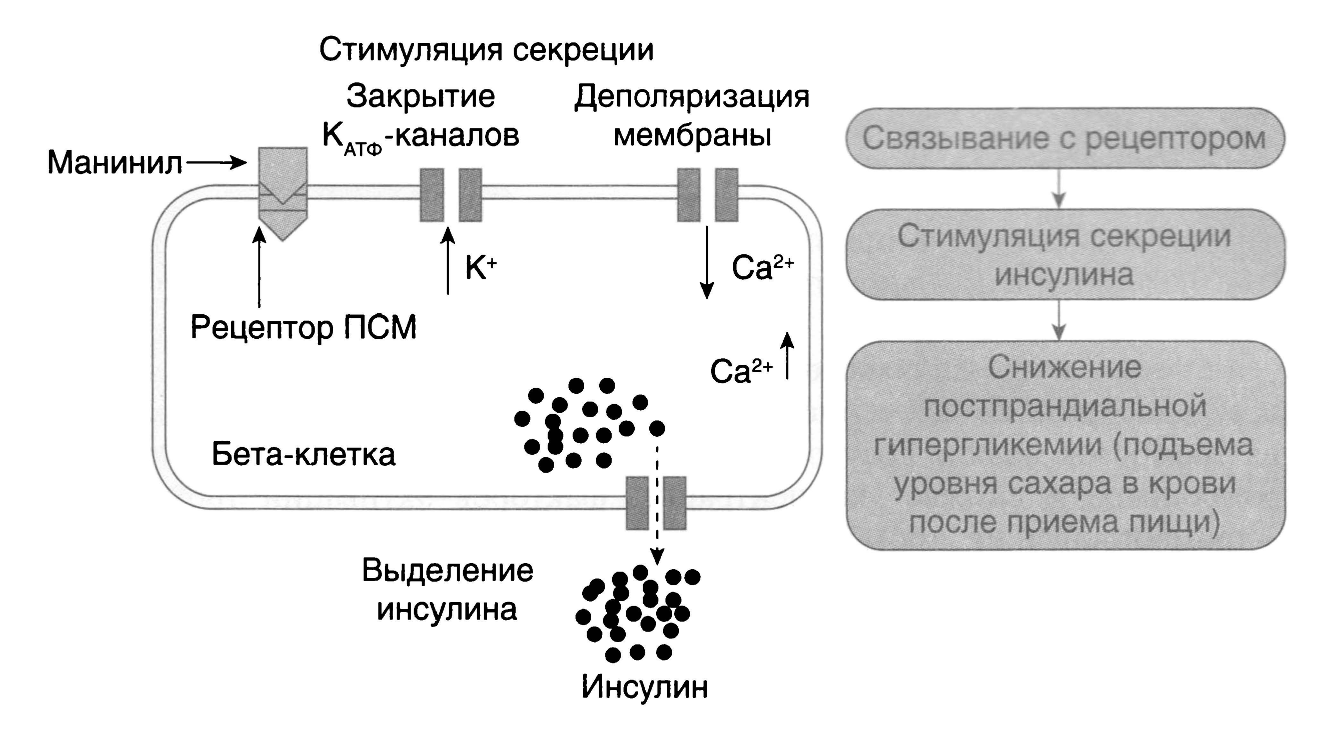


Рис. 18.28. Механизм действия производных сульфонилмочевины

Дополнительные фармакологические эффекты: повышает чувствительность рецепторов к инсулину в тканях-мишенях, антиагрегантный, гипохолестеринемический.

Показания: сахарный диабет 2-го типа при неэффективности диеты. Назначают внутрь.

Побочные эффекты: диспепсия (тошнота, рвота, диарея), нарушение вкусовых ощущений, холестаз, нарушение функции печени, аллергические реакции, угнетение кроветворения.

Противопоказания: прекоматозное и коматозное состояние, кетоацидоз, лейкопения, аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, дети до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания.

Гликвидон (Глюренорм♠)

Один из наиболее эффективных и хорошо переносимых препаратов сульфонилмочевины. Длительность действия 8–12 ч. Может применяться в сочетании с бигуанидами. Метаболизируется в печени. T½ — 1,5 ч. Метаболиты выводятся с желчью, что позволяет использовать препарат у больных сахарным диабетом с заболеваниями почек и диабетической нефропатией.

Дополнительные фармакологические эффекты. Повышает чувствительность рецепторов к инсулину в тканях-мишенях, снижает содержание глюкагона в крови, антиагрегентный, гиполипидемический.

Механим действия, показания, побочные эффекты, противопоказания: см. — «Глибенкламид».

Гликлазид (Диабетон♠)

Производное сульфонилмочевины. Метаболизируется в печени. T ½ — 12–20 ч. Выводится в основном почками. Может применяться в сочетании с бигуанидами.

Дополнительные фармакологические эффекты. Повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, гемоваскулярный [снижает риск развития тромбозов мелких сосудов— частично ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов и снижает концентрацию факторов активации тромбоцитов (β-тромбоглобулина, тромбоксана B_2), восстанавливает фибринолитическую активность сосудистого эндотелия, повышает активность тканевого активатора плазминогена].

Механим действия, показания, побочные эффекты, противопоказания: см. «Глибенкламид».

Глимепирид (Амарил♠)

Производное сульфонилмочевины. Обладает высокой активностью и хорошей переносимостью. Биодоступность абсолютная. Метаболизируется в печени. T ½ — 5–8 ч. Выводится в виде метаболитов почками (60%) и с желчью (40%).

Дополнительные фармакологические эффекты: антиагрегантный (избирательно ингибирует ЦОГ и снижает превращение арахидоновой кислоты в TXA_2), гиполипидемический [нормализует содержание липидов, уменьшает перекисное окисление липидов, повышает уровень эндогенного α-токоферола, активность каталазы глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы (снижается выраженность окислительного стресса)].

Механим действия, показания, побочные эффекты, противопоказания: см. «Глибенкламид».

Метформин (Сиофор*)

Производное бигуанидов. В комбинации с инсулином назначают при инсулинорезистентных формах диабета, а также при резистентности к противодиабетическим препаратам — производным сульфонилмочевины. Биодоступность — 50–60%. Не метаболизируется. $T^{1/2}$ — 6,2 ч. Выводится в неизменном виде почками.

Механизм действия. Угнетает глюконеогенез в печени путем активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК, аденозинмонофосфат активируемая протеинкиназа), увеличивает чувствительность тканей к инсулину, усиливает периферический захват глюкозы (путем фосфорилирования транспортера GLUT4 [глюкозный транспортер, тип 4]), повышает окисление жирных кислот и уменьшает всасывание глюкозы из ЖКТ. (рис. 18.29).



Рис. 18.29. Механизм действия метформина

Дополнительные фармакологические эффекты. Снижает концентрацию в сыворотке крови триглицеридов, холестерина и ЛПНП и не изменяет концентрацию липопротеинов других плотностей. Стабилизирует или снижает массу тела. При отсутствии в крови инсулина терапевтический эффект не проявляется. Гипогликемических реакций не вызывает. Улучшает фибринолити-

ческие свойства крови за счет подавления ингибитора активатора профибринолизина (плазминогена) тканевого типа. За счет анорексигенного действия метформин понижает массу тела.

Показания: сахарный диабет 2-го типа (особенно в сочетании с ожирением) у взрослых.

Побочные эффекты: Лактатацидоз; желудочно-кишечные расстройства (диарея, тошнота, метеоризм, диспепсия, металлический привкус во рту, нарушение всасывания витамина B_{12}); кожные аллергические реакции.

Противопоказания: острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз, с комой или без нее; выраженные нарушения функций печени и почек, беременность и период грудного вскармливания.

Росиглитазон (Авандия♠), пиоглитазон (Пиоглар♠)

Пероральные гипогликемические средства из группы тиазолидиндионов. Селективные агонисты PPAR-γ (*Peroxisome proliferator-activated receptor* γ — γ-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом). Биодоступность абсолютная. Пиоглитазон метаболизируются в печени с образованием активных метаболитов. T½ пиоглитазона — 3–7 ч, его метаболитов — 16–24 ч. Выводится с желчью и почками. Розиглитазон метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. T½ — 3–4 ч. Выводится почками и с желчью.

Механизм действия. PPAR-γ расположены в ядрах клеток жировой и мышечной ткани, сердечной мышцы, печени и почек, регулируют транскрипцию инсулинответственных генов, вовлеченных в контроль над продукцией, транспортом и утилизацией глюкозы, принимают участие в метаболизме жирных кислот. Тиазолидиндионы связываются с PPARγ и повышают чувствительность тканей к инсулину, устраняя таким образом инсулинорезистентность (рис. 18.30).

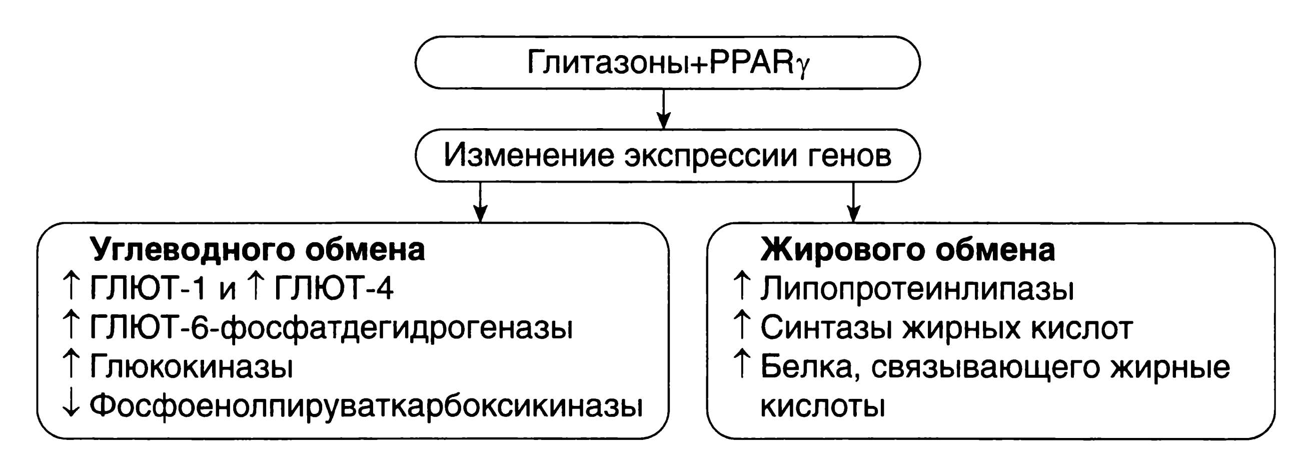


Рис. 18.30. Механизм действия глитазонов

Показания: сахарный диабет 2-го типа.

Побочные эффекты: гипогликемия, анемия, периферические отеки, усугубление застойной сердечной недостаточности, макулярный отек, гепатотоксичность.

Противопоказания: заболевания печени, отеки любого генеза, сердечная недостаточность, кетоацидоз, беременность, период грудного вскармливания.

Акарбоза (Глюкобай*)

Сложный олигосахарид, ингибитор α-амилазы поджелудочной железы и кишечной α-глюкозидазы. Действует локально в ЖКТ, метаболизируется в ЖКТ, главным образом кишечными бактериями, а также пищеварительными ферментами. Практически не всасывается.

Механизм действия. Конкурентно обратимо ингибирует панкреатическую α-амилазу и кишечную α-глюкозидгидролазу, что приводит к задержке всасывания глюкозы и снижению постпрандиальной гипергликемии. Панкреатическая α-амилаза гидролизует сложные крахмалы до олигосахаридов в просвете тонкой кишке, в то время как связанные с мембранами кишечника α-глюкозидазы гидролизуют олигосахариды, трисахариды и дисахариды до глюкозы и других моносахаридов в щеточной кайме тонкой кишки (рис. 18.31).

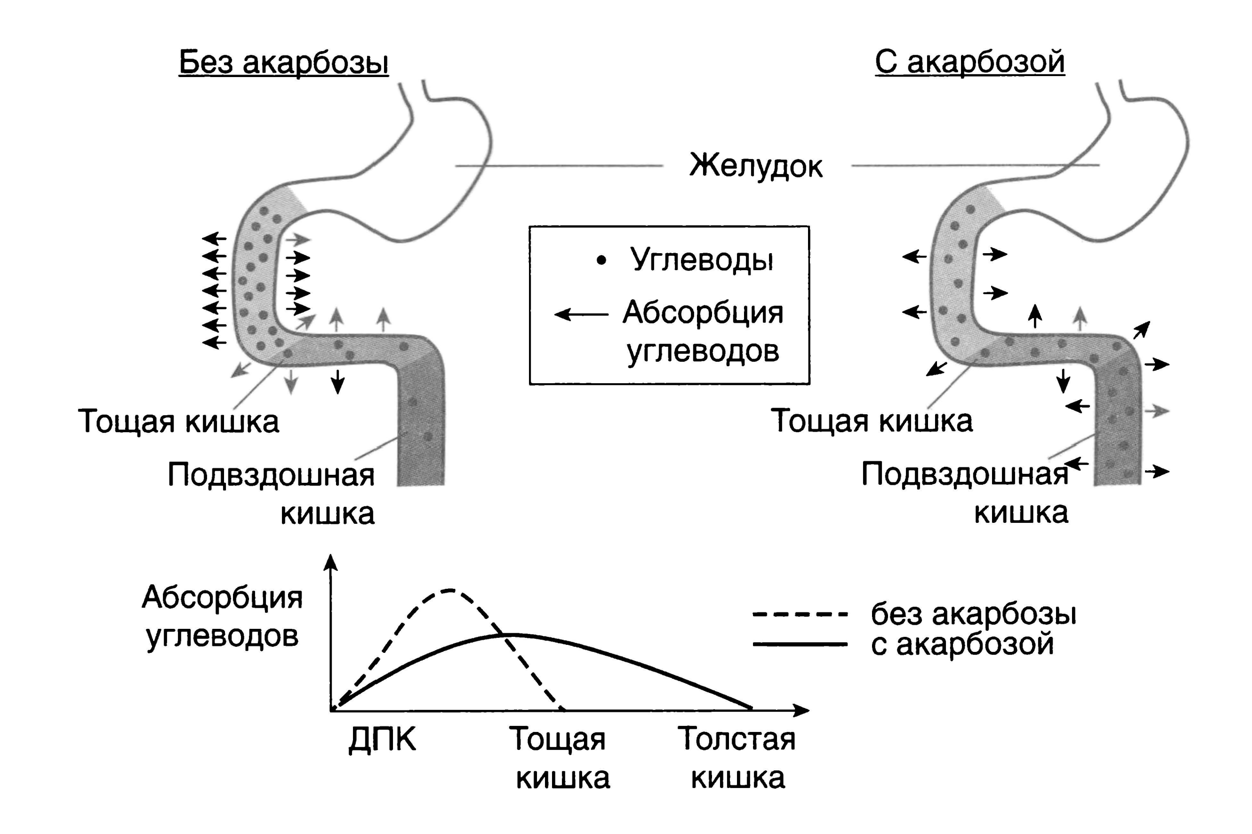


Рис. 18.31. Механизм действия акарбозы

Показания: сахарный диабет 2-го типа.

Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, диарея, метеоризм), аллергические реакции.

Противопоказания: диабетический кетоацидоз, нарушение функции печени, воспалительные заболевания кишечника, беременность, период грудного вскармливания, дети до 18 лет, аллергические реакции.

Репаглинид (НовоНорм♠), Натеглинид (Старликс♠) – меглитиниды.

Репаглинид – производное бензойной кислоты. Биодоступность — 56%. Метаболизируется в печени (окисление и связывание с глюкуроновой кислотой) до неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 1 ч. Выводится преимущественно с желчью (90%) и почками.

Натеглинид — производное D-фенилаланина. В отличие от репаглинида, эффект натеглинида на секрецию инсулина более быстрый, но менее стойкий.

Преимущества: контроль постпрандиальной гипергликемии, быстрое начало действия, может применяться у лиц с нерегулярным приемом пищи.

Недостатки: риск гипогликемии, прибавка массы тела.

Механизм действия. Блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы β-клеток поджелудочной железы, вызывает их деполяризацию, что приводит к открытию кальциевых каналов и, как следствие, увеличению секреции инсулина за счет слияния секреторных гранул с мембраной клеток и высвобождения их содержимого. Инсулинотропный ответ развивается в течение 30 мин после применения и сопровождается понижением уровня глюкозы в крови в период приема пищи (концентрация инсулина между приемами пищи не повышается).

Показания: сахарный диабет 2-го типа. Можно комбинировать с бигуанидами.

Побочные эффекты: гипогликемия, боль в животе, диарея, нарушения функций печени, аллергические реакции.

Противопоказания: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая кома, выраженные нарушения функций печени, кетоацидоз, беременность и период грудного вскармливания, дети до 18 лет.

Глифлозины — средства, ингибирующие реабсорбцию глюкозы в почках.

Новый подход к лечению сахарного диабета 2-го типа основан на назначении лекарственных препаратов, ингибирующих реабсорбцию глюкозы в почках. Родоначальником этой группы препаратов является флоризин, который был выделен из коры яблони в 1835 г. Было установлено, что флоризин вызывал глюкозурию, которая была обусловлена блокадой SGLT1 и SGLT2 (sodium-glucose linked transporter — натрийзависимые котранспортеры глюкозы). Для использования в клинической практике лечения сахарного диабета 2-го типа он не подходил в силу низкой селективности в отношении почечных транспортеров: помимо глюкозурии, он вызывал и диарею. Данные результаты послужили основанием для разработки ле-

карственных препаратов с высокой селективностью к SGLT2. В настоящее время в России зарегистрированы три препарата из этой группы: дапаглифлозин (Форсига♠) (2014), эмпаглифлозин (Джардинс♠) (2014) и канаглифлозин (Инвокана♠) (2015).

Эти три препарата сходны по строению, отличаются селективностью по отношению к SGLT2 и SGLT1. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин обладают более высокой селективностью, а канаглифлозин — самой низкой селективностью среди зарегистрированных производных глифлозина.

Механизм действия. Ингибируют SGLT2-транспортер в проксимальных канальцах почек, что уменьшает реабсорбцию глюкозы и Na^+ из просвета канальца, снижает уровень глюкозы в плазме, приводит к умеренному осмотическому диурезу. При применении ингибиторов SGLT2 блокируется около 30% реабсорбции глюкозы. Действие этих препаратов имеет инсулинонезависимый механизм, в отличие от других антидиабетических средств. Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в плазме натощак и постпрандиальную. Риск развития гипогликемии при применении глифлозинов незначительный. Это связано с тем, что при применении ингибиторов SGLT2 возрастает продукция эндогенной глюкозы и секреция глюкагона.

Негликемические эффекты: снижение АД и концентрации мочевой кислоты в крови, понижение массы тела, уменьшение альбуминурии.

Побочные эффекты: гипогликемия, урогенитальные инфекции (за счет глюкозурии), полиурия, повышение концентрации креатинина и мочевины в крови.

Противопоказания: сахарный диабет 1-го типа, кетоацидоз, тяжелая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 и старше 75 лет.

Инкретиномиметики (стимулируют высвобождение эндогенного инсулина)

Классификация.

А. Препараты рецепторного действия (агонисты инкретиновых рецепторов к глюкагоноподобному пептиду-1).

- Эксенатид (Баета♠).
- Лираглутид (Виктоза♠).

В. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, инактивирующей инкретин глюкагоноподобного пептида-1.

- Ситаглиптин (Янувия♠).
- Вилдаглиптин (Галвус♠).

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) (*Glucagon-Like Peptide*-1 — GLP-1) (синоним — энтероглюкагон) — инсулинотропный постпрандиальный пептидный гормон из семейства инкретина.

Особенности отдельных препаратов

Эксенатид (Баета♠)

Агонист рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1. Быстро всасывается, T½ — 2,4 ч. Выводится почками. Назначают подкожно 1 раз в нед.

Преимущества: низкий риск гипогликемии, снижение АД, потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток.

Механизм действия. Улучшают функцию β-клеток, усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют неадекватно повышенную секрецию глюкагона и замедляют опорожнение желудка после попадания их в общий кровоток из кишечника. Является мощным миметиком инкретина, который вызывает усиление глюкозозависимой секреции инсулина и оказывает другие гипогликемические эффекты, присущие инкретинам, что позволяет улучшать гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Показания: сахарный диабет 2-го типа в монотерапии и в комбинации с пероральными гипогликемическими средствами.

Побочные эффекты: кожная реакция в месте инъекции (зуд), тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита (анорексия), головокружение, головная боль, гипогликемия, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Противопоказания: сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз, тяжелая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, дети до 18 лет.

Лираглутид (Виктоза♠)

Аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1. Биодоступность — 55%. Метаболизм в печени, максимальная концентрация в крови — через 8–12 ч. T½ — 13 ч. Выводится почками. Назначают подкожно 1 раз в сутки.

Преимущества: см. «Эксенатид».

Механизм действия. Стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина в β-клетках поджелудочной железы. Конкурентно подавляет излишнюю глюкозозависимую секрецию глюкагона. При гипогликемии снижает секрецию инсулина, не влияя на продукцию глюкагона. Незначительно задерживает опорожнение желудка, уменьшает расход энергии, за счет чего уменьшает количество жировой ткани и чувство голода.

Показания: сахарный диабет 2-го типа в сочетании с пероральными гипогликемическими средствами.

Побочные эффекты, противопоказания: см. «Эксенатид».

Ситаглиптин (Янувия♠)

Высокоселективный ингибитор фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Биодоступность — 87%. Практически не метаболизируется. T½ — 12,4 ч. Выводится преимущественно почками. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Механизм действия. Ингибируя фермент дипептидилпептидазы-4, подавляет гидролиз инкретинов, увеличивая концентрацию активных форм глюкагоноподобного полипептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного пептида, увеличивает выброс инсулина и уменьшает секрецию глюкагона.

Преимущества: таблетированный препарат, низкий риск гипогликемии, не влияет на массу тела, доступны в фиксированных комбинациях с метформином, потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток.

Показания: сахарный диабет 2-го типа — в качестве монотерапии (как дополнение к диете и физическим нагрузкам) или в составе комбинированной терапии с метформином или агонистом пролифератора пероксиса тиазолидиндионом.

Побочные эффекты: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз, беременность, период грудного вскармливания, дети до 18 лет.

19. ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ

Стероидные гормоны — обширная группа полициклических соединений, обладающих высокой биологической активностью; являются производными циклопентанпергидрофенантрена (рис. 19.1). К ним относят гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды и минералокортикоиды), а также женские и мужские половые гормоны. Предшественник всех стероидных гормонов в организме человека — прегненолон, синтезируемый из холестерина.

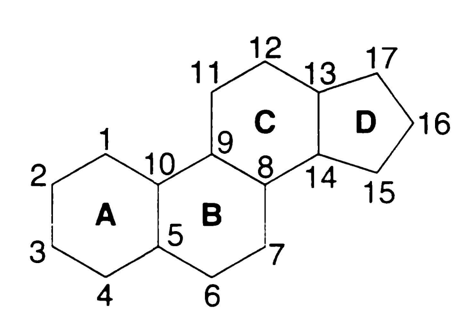


Рис. 19.1. Стеран (циклопентанпергидрофенантрен) — насыщенный тетрациклический углеводород. Его различные замещенные производные объединяются под общим названием стероидов

Механизм действия. Стероидные гормоны легко проникают внутрь клетки через цитоплазматическую мембрану в силу своей липофильности и взаимодействуют в цитозоле со специфическими рецепторами. Где образуется комплекс «гормон–рецептор», который проникает в ядро. В ядре комплекс распадается, и гормон взаимодействует с ядерным хроматином. В результате этого происходит взаимодействие с ДНК, а затем — индукция информационной РНК (первый этап действия стероидных гормонов — активация процесса транскрипции). Одновременно происходит активация РНК-полимеразы, которая осуществляет синтез рибосомальной РНК. За счет этого образуется дополнительное количество рибосом, которые связываются с мембранами эндоплазматического ретикулума и образуют полисомы. Вследствие транскрипции и трансляции наблюдается усиленный синтез индуцированных белков (рис. 19.2).

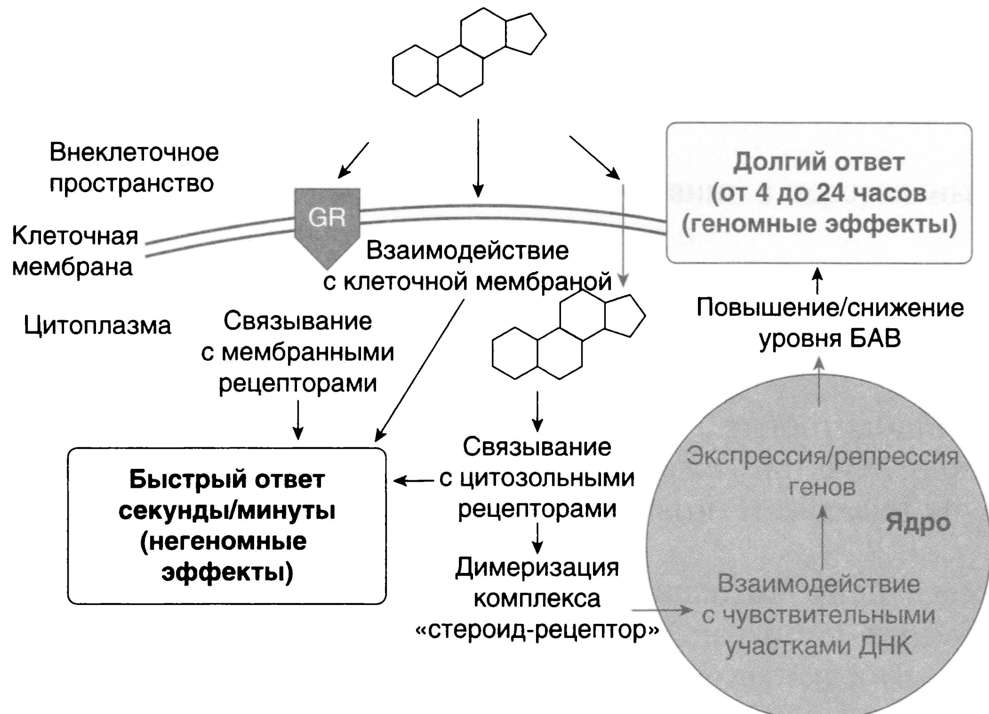


Рис. 19.2. Механизм действия глюкокортикостероидов. GR — гормон-рецепторный комплекс; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; иРНК — информационная рибонуклеиновая кислота

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Глюкокортикоиды

Антиревматическая субстанция X известна еще с 1929 г. Однако впервые выделили кортикостероиды из коркового вещества надпочечников в 1948 г. швейцарский химик Т. Рейхштейн и американский биохимик Э. Кендэлл. В сентябре 1948 г. американский врач Ф. Хэнч ввел кортизон больному ревматоидным артритом. В 1950 г. всем троим была присуждена Нобелевская премия за «...открытия в отношении гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов». В России основоположником глюкокортикоидной терапии является Е.М. Тареев.

Классификация по происхождению.

I. Аналоги естественных гормонов.
- Гидрокортизон (Кортеф♠, Локоид♠, Латикорт♠).
- Комбинированные препараты.
  - Таржифорт♠ (гидрокортизона ацетат, метронидазол, натамицин, хлорамфеникол).
  - Пимафудерм♠ (гидрокортизон, натамицин, неомицин).
  - Зовиракс Дуо-Актив♠ (ацикловир, гидрокортизон).

II. Синтетические производные гидрокортизона (кортизола).
1. Нефторированные.
   - Преднизолон (Медопред♠).
   - Метилпреднизолон (Метипред♠, Ивепред♠), метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм♠, Адвантан♠).
- Комбинированные препараты.
  - Эльжина♠ (неомицин, орнидазол, преднизолон, эконазол).
  - Комфодерм М2♠ (метилпреднизолона ацепонат, мочевина).
2. Фторированные.
   - Дексаметазон (Мегадексан♠, Дексазон♠).
   - Триамцинолон (Кеналог♠, Полькортолон♠).
- Комбинированные препараты.
  - Рубродекс♠ (дексаметазон, тобрамицин).
  - Софрадекс♠ (фрамицетин, грамицидин, дексаметазон).
  - Продетоксон♠ (налтрексон, триамцинолон).
  - Полькортолон ТС♠ (тетрациклин, триамцинолон).

Классификация по способу применения.

I. Глюкокортикоиды для местного применения.
1. Для нанесения на кожу (в виде мази, крема, эмульсии, пудры).
   - Бетаметазон (Бетанецин♠).
   - Гидрокортизон (Кортеф♠, Локоид♠, Латикорт♠).
   - Мометазон.
   - Метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм♠, Адвантан♠).
   - Флуоцинолона ацетонид (Синафлан♠, Флуцинар♠).
   - Флуметазон.

- Комбинированные препараты.
  - Лоринден А* (салициловая кислота, флуметазон).
  - Лоринден С* (клиохинол, флуметазон).
  - Акридерм СК* (бетаметазон, салициловая кислота).
  - Канизон плюс* (бетаметазон, гентамицин, клотримазол).

2. Для закапывания в глаз и/или ухо; в виде глазной мази; назальный спрей.
   - Беклометазон (Насобек*).
   - Бетаметазон (Бетанецин*).
   - Будесонид (Тафен назаль*).
   - Гидрокортизон.
   - Мометазон (Риалтрис Моно*, Дитамал*).
   - Флутиказон (Назарел*).
- Комбинированные препараты.
  - Риалтрис* (мометазон, олопатадин).
  - Аллергоферон бета* (бетаметазон, интерферон альфа-2b).
  - Кандибиотик* (хлорамфеникол, беклометазона дипропионат, клотримазол, лидокаина гидрохлорид).
3. Для ингаляционного применения.
   - Беклометазон (Беклазон Эко*, Беклоспир*, Кленил*).
   - Будесонид (Пульмикорт*, Респинид*).
   - Флунизолид (Ингакорт*).
   - Флутиказон (Фликсоназе*, Фликсотид*).
- Комбинированные препараты.
  - Энерзейр Бризхалер* (гликопиррония бромид, индакатерол, мометазон).
  - Фостер* (беклометазон, формотерол).
  - СабаКомб* (беклометазон, сальбутамол).
  - Тримбоу* (беклометазон, гликопиррония бромид, формотерол).
4. Для внутрисуставного и/или околосуставного введения.
   - Гидрокортизон.
   - Триамциналон (Кеналог*).
   - Бетаметазон (Дипроспан*, Дипромета*, Целестон*).
5. Для ректального введения.
   - Будесонид (Буденофальк*).

II. Глюкокортикоиды для системного действия.
- Гидрокортизон (Кортеф*).
- Бетаметазон (Дипроспан*, Дипромета*).
- Будесонид (Кортимент*).
- Дексаметазон (Мегадексан*, Дексазон*).
- Преднизолон (Медопред*).
- Метилпреднизолон (Метипред*, Ивепред*).
- Триамцинолон (Кеналог*, Полькортолон*).

Влияние на обмен веществ

Углеводный обмен: стимулируют глюконеогенез в печени, нарушают утилизацию глюкозы тканями, вызывают гипергликемию и глюкозурию, истощают инсулярный аппарат поджелудочной железы.

Белковый обмен: снижают биосинтез и увеличивают катаболизм белков в лимфоидной, мышечной, соединительной ткани, селезенки; угнетают регенерацию клеток, образование антител; возникает отрицательный азотистый баланс (повышают выделение с мочой креатинина и аминокислот).

Жировой обмен: ускоряют процессы превращения углеводов в жиры; перераспределяют жировую ткань (липолитический эффект в подкожно-жировой клетчатке рук, липогенетическое действие с преимущественным отложением жира в передней брюшной стенке, межлопаточной области, на лице и шее); повышают содержание холестерина и липопротеинов в плазме крови.

Водно-минеральный обмен: повышают выделение ионов K^+, увеличивают реабсорбция ионов Na^- в почечных канальцах: возрастает объем циркулирующей крови, гидрофильность тканей, повышается АД.

Обмен кальция: угнетают всасывание ионов Ca^{2+} из кишечника, способствуют выходу ионов Ca^{2+} из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию — развиваются гипокальциемия, гиперкальциурия и остеопороз. У детей нарушают формирование костной ткани, замедляют рост.

Фармакологические эффекты: противовоспалительный, противоаллергический, иммунодепрессивный, противошоковый, антитоксический.

Механизм противовоспалительного эффекта. Подавляют продукцию множества факторов, которые являются пусковыми для развития воспалительной реакции. Индуцируют биосинтез липокортина в лейкоцитах, который ингибирует фосфолипазу A_2 (рис. 19.3). Уменьшается продукция простаноидов и лейкотриенов, а также экспрессия индуцированной ЦОГ-2. Действие направлено на основные компоненты воспаления: медиаторный, сосудистый и клеточный. ГКС стабилизируют лизосомальные мембраны, снижают капиллярную проницаемость, что объясняет их выраженное действие на экссудативную фазу воспаления. Стабилизация лизосомальных мембран приводит к ограничению выхода протеолитических ферментов и предупреждает деструктивные процессы в тканях. Тормозится накопление лейкоцитов в зоне воспаления, а также активность макрофагов и фибробластов. Угнетая размножение фибробластов и синтез ими коллагена, подавляют пролиферативную фазу воспаления. Торможение созревания базофилов приводит к уменьшению синтеза медиаторов немедленных аллергических реакций. Таким образом, ГКС способны подавлять и ранние, и поздние проявления воспаления, а также реакции пролиферации при хроническом воспалении.

Механизмы противоаллергического эффекта. Снижают синтез и секрецию медиаторов аллергии, тормозят высвобождение гистамина и других биологически активных веществ из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов, уменьшают число циркулирующих базофилов, подавляют пролиферацию лимфоидной и соединительной ткани, уменьшают количество Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижают чувствительность эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетают антителообразование, изменяют иммунный ответ организма.

Механизмы иммуносупрессивного эффекта. Тормозят миграцию стволовых клеток костного мозга и В-лимфоцитов, подавляют активность Т- и В-лимфоцитов, угнетают высвобождение цитокинов (интерлейкина-1, ин-

терлейкина-2, ИНФ-γ) из лейкоцитов и макрофагов, понижают образование и увеличивают распад компонентов системы комплемента, блокируют Fc-рецепторы иммуноглобулинов, подавляют функции лейкоцитов и макрофагов.

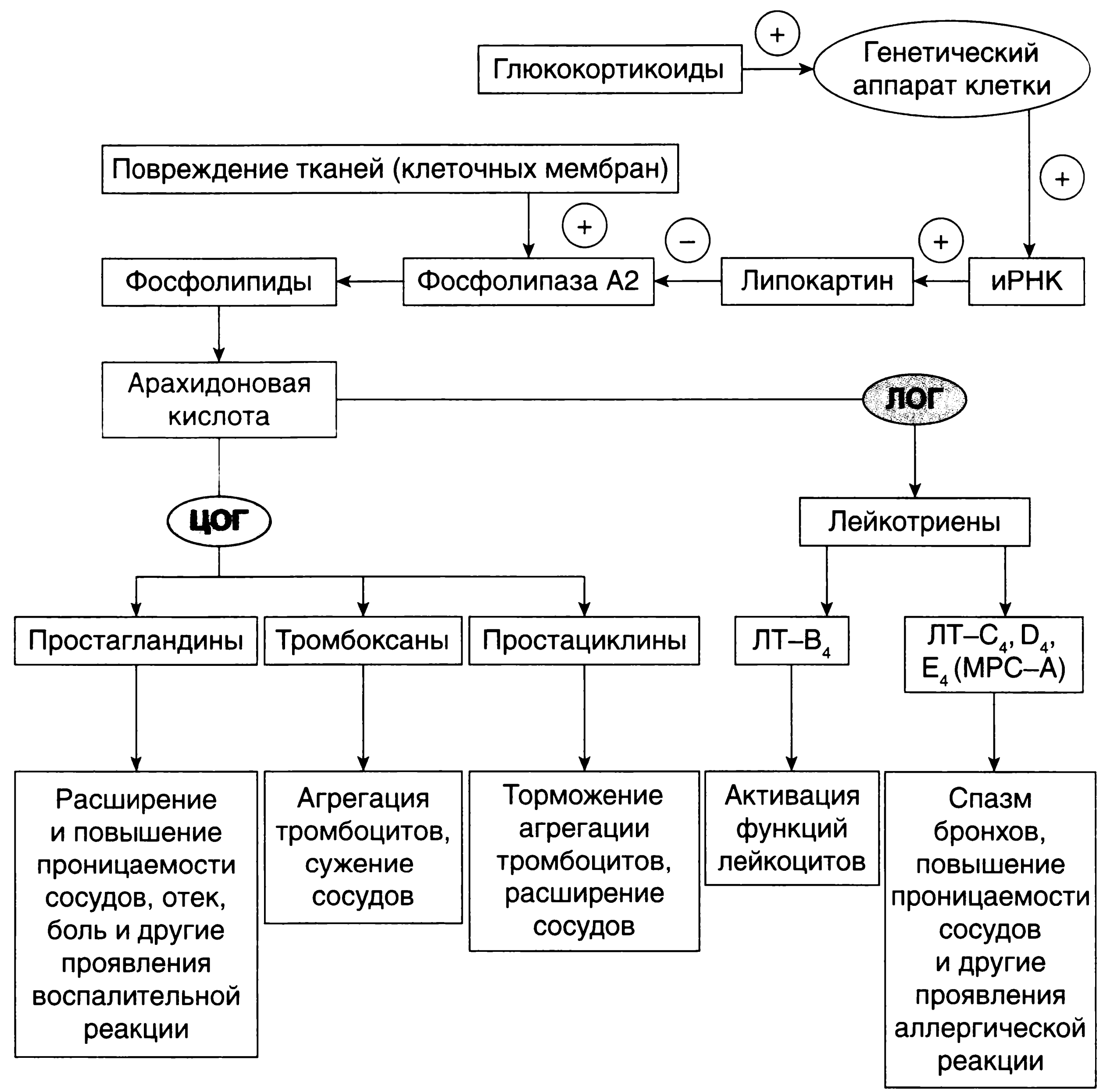


Рис. 19.3. Механизм противовоспалительного действия ГКС. иРНК — информационная рибонуклеиновая кислота; ЦОГ — циклооксигеназа; ЛОГ — липоксигеназа; ЛТ-B_4, C_4, D_4, E_4 — лейкотриены; МРС-А — медленнореагирующая субстанция анафилаксии

Механизм противошокового эффекта. Повышают АД (за счет увеличения количества циркулирующих катехоламинов, восстановления чувствительности адренорецепторов к катехоламинам и вазоконстрикции).

Механизм антитоксического эффекта. Активируют ферменты печени, участвующие в метаболизме эндо- и ксенобиотиков.

Фармакокинетика. Сукцинаты (гидрокортизона сукцинат натрия), гемисукцинаты (гидрокортизона натрия гемисукцинат) и фосфаты (гидрокортизона фосфат натрия) водорастворимы и при парентеральном введении вызы-

вают быстрый и кратковременный эффект. Ацетаты (гидрокортизона ацетат) и ацетониды (триамцинолона ацетонид) нерастворимы в воде, вводятся в форме суспензии, обладают пролонгированным эффектом. Галогенизированные (фторированные) ГКС (дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон) обладают высокой противовоспалительной и низкой минералокортикоидной активностью. Увеличение числа атомов фтора в молекуле ГКС приводит к снижению всасывания препарата через неповрежденную кожу. Местное применение ГКС позволяет создать в очаге высокую концентрацию препарата и значительно снизить риск развития системных нежелательных реакций. Практически резорбтивным действием не обладают ингаляционные средства в виде аэрозоля или мелкодисперсной пудры в ингаляторах с дозирующим устройством.

Показания: заместительная терапия при первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности, врожденной гиперплазии надпочечников; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия и др.); бронхиальная астма, астматический статус; аллергические реакции немедленного типа, требующие оказания экстренной медицинской помощи; шок (ожоговый, анафилактический, посттравматический, послеоперационный и др.); заболевания ЖКТ (язвенный колит, болезнь Крона); лейкозы, лимфомы; профилактика реакции отторжения трансплантата в комплексной терапии. Местно: заболевания кожи (контактный и атопический дерматиты), глаз (аллергический конъюнктивит, кератит, глазная форма *Herpes zoster*, ирит, иридоциклит и др.); аллергический ринит, синусит.

Побочные эффекты.

- Остеопороз, патологические переломы костей, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости; повышение АД, аритмии, отеки; стероидные язвы желудка и кишечника (ульцерогенное действие), кровотечения из ЖКТ, эзофагит, повышение аппетита; инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые); беспокойство, возбуждение, бессонница; умеренный лейкоцитоз, эозинопения, лимфопения, гипергликемия, глюкозурия, гиперлипидемия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипернатриемия; синдром Иценко–Кушинга; задержка роста и полового созревания у детей; вторичная надпочечниковая недостаточность (при длительном применении); синдром отмены.
- При ингаляционном применении: кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей, охриплость голоса, першение в горле.
- При нанесении на кожу: атрофия, телеангиэктазии, стероидные акне, стрии, инфекции.

Противопоказания: сахарный диабет, болезнь Иценко–Кушинга; язвенная болезнь желудка и ДПК, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность; тяжелая АГ, декомпенсация хронической сердечной недостаточности; выраженный остеопороз; системный микоз, иммунодефицитные состояния (в том числе у ВИЧ-инфицированных); психические заболевания; беременность, период грудного вскармливания.

Особенности отдельных препаратов

Рис. 19.4. (11β)-11,17,21-Тригидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (в виде ацетата, натрия гемисукцината, 17-бутирата)

Гидрокортизон (Кортеф♠)

- Аналог естественного гормона кортизола. Для системного и местного применения используют естественный гидрокортизон или его эфиры (гидрокортизона ацетат и гидрокортизона натрия гемисукцинат). По противовоспалительной активности в 4 раза слабее преднизолона, по минералокортикоидной активности превосходит другие глюкокортикоиды. Лечебный эффект при внутрисуставном введении наступает в течение 6–24 ч и длится от нескольких дней до нескольких недель. После внутримышечного введения абсорбция происходит 24–48 ч. После внутривенного введения действие проявляется через 1 ч. Экскреция введенной дозы осуществляется в течение 12 ч. При необходимости поддержания высоких плазменных концентраций рекомендуется введение препарата каждые 4–6 ч. При применении глазной мази (в виде гидрокортизона ацетата) плохо проникает через роговицу во внутриглазную жидкость, но проникает в эпидермис и эпителий слизистой оболочки. После нанесения на кожу (в виде гидрокортизона ацетата и гидрокортизона 17-бутирата) накапливается в эпидермисе. В небольшой степени может абсорбироваться через кожу и оказывать системное действие.
- Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно через почки в виде неактивных метаболитов. Назначают гидрокортизона ацетат внутримышечно, внутрисуставно, внутрисиновиально, местно; гидрокортизона натрия гемисукцинат — внутривенно, внутримышечно.

Преднизолон (Медопред♠)

Рис. 19.5. (11-β)-11,17,21-Тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион

- Синтетический, нефторированный аналог гидрокортизона. Хорошо проникает через кожу и слизистые оболочки. По противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3–4 раза, менее выраженное минералокортикоидное действие. Хорошо всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови через 1,0–1,5 ч. Проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко (менее 1%).

- Метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. Т½ из плазмы — 2–4 ч, из ткани — 18–36 ч, при местном применении — 3 ч. Выводится в виде метаболитов с желчью и почками, 20% — почками в неизмененном виде. Назначают преднизолон внутрь, гемисукцинат внутривенно, внутримышечно; местно.

Дексаметазон (Мегадексан♠, Дексазон♠)

- Фторированное производное преднизолона оказывает длительное системное действие. Благодаря наличию в молекуле атома фтора в 10 раз превосходит преднизолон по противовоспалительной активности и практически не влияет на минеральный обмен. В большей степени по сравнению с преднизолоном активирует катаболические процессы, поэтому рекомендуют применять кратковременно, только при обострении заболевания и непереносимости преднизолона. После введения внутрь быстро и полностью всасывается. Легко проходит через гистогематические барьеры, проникает в грудное молоко. При местном применении в офтальмологии всасывается через роговицу с интактным эпителием во влагу передней камеры глаза. При воспалении тканей глаза или повреждении слизистой оболочки и роговицы скорость всасывания увеличивается.

Рис. 19.6. (11-β,16-α)-9-Фтор-11,17,21-тригидрокси-16-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион

- Метаболизируется в печени (в основном путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами) до неактивных метаболитов. Т½ из плазмы — 3,0–4,5 ч, Т½ из тканей — 36–54 ч. Выводится почками и с желчью. Назначают внутрь, внутривенно, внутримышечно, интравитреально, внутрисуставно, периартикулярно, местно.

Триамцинолон (Кеналог♠, Полькортолон♠)

- По химическому строению, действию и показаниям к применению близок к дексаметазону. В отличие от последнего — в положении 16 вместо метильной группы содержит оксигруппу. Как противовоспалительное средство активнее гидрокортизона примерно в 5 раз, но уступает дексаметазону. На выведение ионов Na^+, Cl^-, K^+ и воды практически не влияет. Так же, как и дексаметазон, по сравнению с преднизолоном в большей степени активирует катаболические процессы (применяют кратковременно, только при обострении воспалительного процесса и непереносимости преднизолона). После перорального введения максимум эффекта наблюдается через 1–2 ч, внутримышечно — спустя 24–48 ч. Продолжительность

Рис. 19.7. (11β,16α)-9-Фтор-11,16,17,21-тетрадигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион

действия зависит от способа введения и составляет 2,5 сут (внутрь), 1–6 нед (внутримышечно) или несколько недель (в полость сустава).

- Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. T½ из плазмы составляет 5 ч, T½ из тканей — 18–36 ч. Выводится преимущественно почками. Назначают внутрь, внутримышечно, внутрисуставно, периартикулярно, местно.

Беклометазон (Беклазон Эко♠, Беклоспир♠, Кленил♠)

Рис. 19.8. 9-Хлор-11βгидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-дипропионат

- Препарат для местного применения. В легких перед абсорбцией беклометазон интенсивно метаболизируется до активного метаболита беклометазона-17-монопропионата, который дает выраженный местный противовоспалительный эффект. В бронхиальном дереве снижает количество тучных клеток, уменьшает отек эпителия и секрецию слизи железами, уменьшает гиперреактивность бронхов, улучшает мукоцилиарный транспорт, показатели функции внешнего дыхания. При интраназальном применении устраняет отек, гиперемию слизистой оболочки полости носа. В терапевтических дозах не вызывает побочных эффектов, характерных для системных ГКС. Не купирует бронхоспазм, терапевтический эффект развивается через 5–7 дней курсового применения.
- Системная абсорбция беклометазона-17-монопропионата происходит в легких (36%), в ЖКТ (26% при проглатывании препарата). Метаболизируется в печени. Основная часть препарата (35–76%) выводится с желчью преимущественно в виде метаболитов, 10–15% — почками. Назначают ингаляционно, интраназально.

Будесонид (Кортимент♠, Пульмикорт♠, Респинид♠)

Рис. 19.9. (11β, 16α)-16, 17-(Бутилиден-бис(окси)-11,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион

- Близкий по структуре к триамцинолону, но отличающийся отсутствием в молекуле атома фтора. Не оказывает выраженного системного действия при ингаляционном применении, в легких не метаболизируется. Максимальный терапевтический эффект достигается через 1–2 нед. При приеме внутрь биодоступность низкая, по сравнению с другими ГКС обладает более выраженным противовоспалительным действием, которое локализовано преимущественно в кишечнике.
- Метаболизируется в печени с образованием метаболитов с низкой глюкокортикоидной активностью. T½ при ингаляционном введении составляет 2–3 ч. Выводится почками, с желчью в виде метаболитов. Назначают внутрь, местно.

Флутиказон (Фликсоназе♠, Фликсотид♠)

- Синтетическое трифторированное соединение с высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам для местного применения. Терапевтический эффект после ингаляционного применения начинается в течение 24 ч, достигает максимума в течение 1–2 нед и более после начала лечения. При интраназальном введении оказывает быстрое противовоспалительное действие на слизистую оболочку носа, а противоаллергический эффект проявляется через 2–4 ч после первого применения. При местном применении биодоступность очень низкая вследствие ограниченного всасывания через кожу.

Рис. 19.10. (6α,11β,16α,17α)-6,9-Дифтор-11,17-дигидрокси-16-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17-карботионовой кислоты S-(фторметиловый) эфир

- Метаболизируется в печени с образованием неактивного карбоксильного метаболита. T½ составляет 3 ч. Выводится в основном с желчью. Назначают ингаляционно, интраназально, местно.

Минералокортикоиды

Естественные минералокортикоиды — альдостерон и 11-дезоксикортикостерон практически не обладают глюкокортикоидной активностью. Альдостерон по влиянию на обмен электролитов превосходит в 20–30 раз 11-дезоксикортикостерон. Основная функция — задержка в организме ионов Na^+ и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды. Главный орган-мишень этих гормонов — почка, где они усиливают активную реабсорбцию ионов Na^+ в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках, стимулируя экспрессию гена Na^+/K^+-АТФазы. Кроме того, минералокортикоиды способствуют выделению почками ионов K^+, H^+ и аммония.

Рис. 19.11. Структурные формулы альдостерона и дезоксикортикостерона

Альдостерон, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами и стимулируя синтез белков (рис. 19.12), — 1) увеличивает реабсорбцию ионов Na^+ из мочи; 2) индуцирует синтез ферментов цикла трикарбоновых кислот, активность которых обеспечивает продукцию АТФ; 3) активирует Na^+/K^+-АТФазу, которая поддерживает низкую внутриклеточную концентрацию ионов Na^+ и высокую концентрацию ионов K^+.

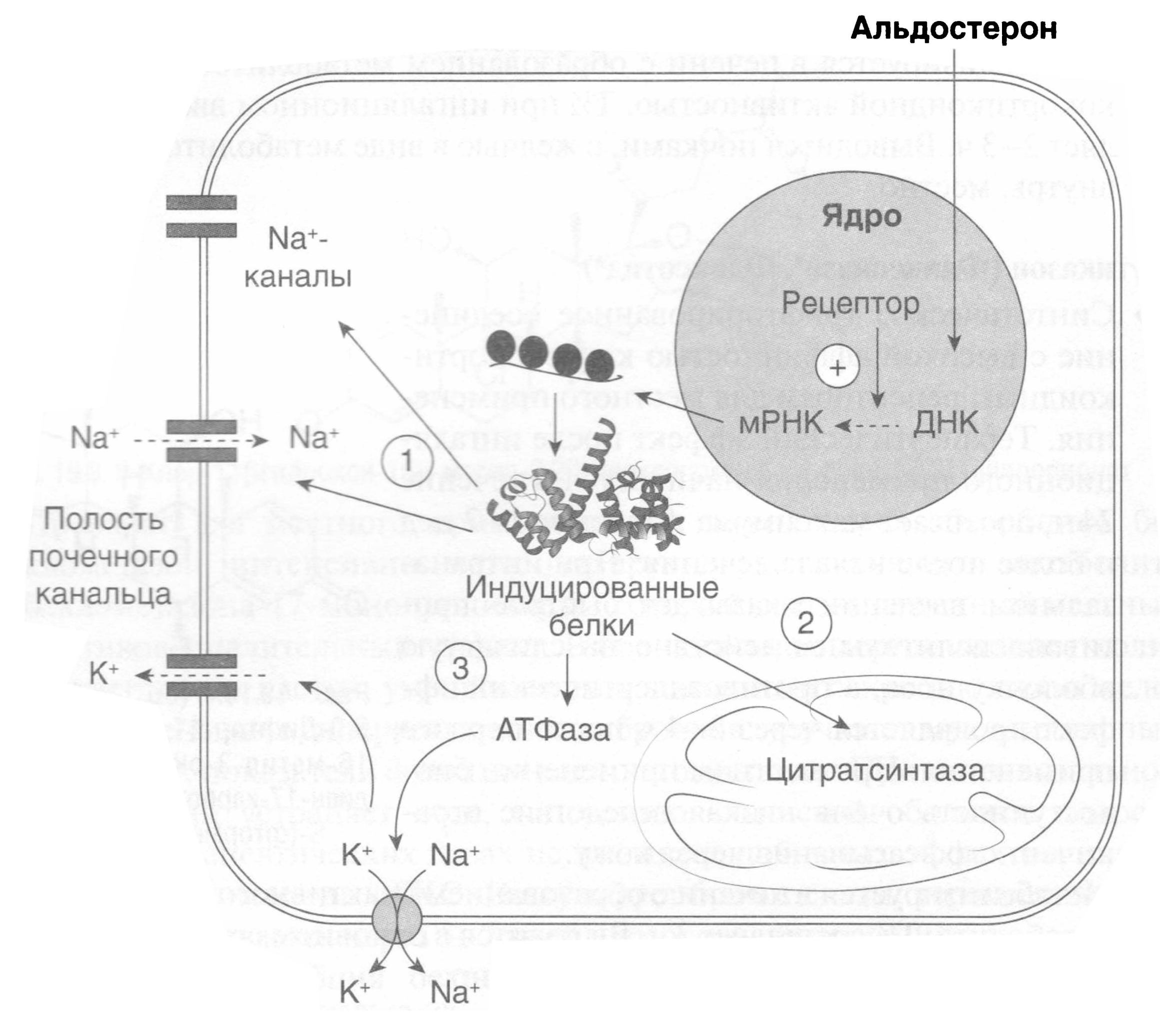


Рис. 19.12. Механизм действия минералокортикоидов на примере альдостерона

Дезоксикортикостерона ацетат

Рис. 19.13. 11-Дезоксикортикостерона 21-ацетат; 21-ацетоксипрегн-4-ен-3,20-дион

Обладает свойствами гормона коры надпочечников: вызывает задержку в организме ионов Na^- и повышает выделение ионов K^+, приводя к повышению содержания жидкости в тканях. Способствует увеличению объема плазмы и повышению АД. Повышает тонус и улучшает работоспособность мышц.

В настоящее время в качестве препарата с минералокортикоидной активностью используют флудрокортизон.

Флудрокортизон (Кортинефф♠)

Рис. 19.14. (11β)-9-Фтор-11,17,21-тригидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (и в виде 21-ацетата)

- Синтетический аналог гормона коры надпочечников, фторированное производное гидрокортизона, минералокортикоидная активность сопоставима с альдостероном. Обеспечивает в 100 раз более сильное минералокортикоидное и в 10–15 раз более сильное противовоспалительное действие, чем гидрокортизон. Эффективен при приеме внутрь. Быстро и полностью всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови — через 1,7 ч. Проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени. T½ из плазмы — 3,5 ч, T½ из тканей — 18–36 ч. Выводится почками в виде неактивных метаболитов. Назначают внутрь.

Показания: болезнь Аддисона (заместительная терапия), временное понижение функции коры надпочечников (гипокортицизм); миастения, астения.

Побочные эффекты: гипернатриемия, отеки, повышение АД.

Противопоказания: АГ, декомпенсация сердечной деятельности, тяжелые заболевания печени и/или почек, период грудного вскармливания.

АНТАГОНИСТЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Митотан, спироналоктон (верошпирон℘), эплеренон. Оказывают угнетающее действие на синтез гормонов коры надпочечников.

Митотан♠

- Неселективный ингибитор синтеза кортикостероидов. Биодоступность — 35–40%. Проникает во все ткани организма, депонируется в жировой ткани, проходит в небольшом количестве в виде метаболита через ГЭБ. Снижает концентрацию 17-гидроксикортикостероидов через 2–3 дня после начала лечения, противоопухолевый эффект выявляется через 6 нед.

Рис. 19.15. 1-Хлор-2-[2,2дихлор-1-(4-хлорфенил)этил]бензол

- Метаболизируется в печени и почках до водорастворимых соединений. T½ — 18–159 дней. Выводится почками и с желчью. Назначают внутрь.

Механизм действия. Оказывает цитотоксическое действие на клетки надпочечников, угнетает функцию коры надпочечников; изменяет периферический метаболизм стероидов, вненадпочечниковый метаболизм кортизола, что приводит к снижению концентрации 17-гидроксикортикостероидов в крови.

Показания: гормонально-активные опухоли надпочечников, лечение синдрома Иценко–Кушинга.

Побочные эффекты: недостаточность функции коры надпочечников (потемнение кожи, диарея, головокружение, сонливость, потеря аппетита, депрессия, тошнота и рвота, кожная сыпь, астения).

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Спироналоктон — селективный антагонист альдостерона, применяется в качестве диуретика (см. раздел «Диуретики»).

Эплеренон (Инспра♣)

Рис. 19.16. Метил(4aS,4bR,5aR,6aS,7R,9aS,9bR,10R)-4a,6a-диметил-2,5'-диоксо-2,4,4',4a,5',5a,6,6a,8,9,9a,9b,10,11-тетрадекагидро-3H,3'H-спиро[циклопента[7,8]фенантро[4b,5-b]оксирен-7,2'-фуран]-10-карбоксилат

- Высокоселективный антагонист альдостерона.
- Биодоступность — 69%. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Метаболизируется в печени. T½ — 3–5 ч, выводится почками и с желчью. Назначают внутрь.

Механизм действия. Селективно блокирует альдостероновые рецепторы, препятствует связыванию минералокортикоидных рецепторов с альдостероном, который участвует в регуляции АД и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Вызывает стойкое увеличение концентрации ренина и альдостерона в плазме крови. Впоследствии секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. Практически не влияет на глюкокортикоидные андрогеновые рецепторы.

Показания: АГ (в комплексной терапии), хроническая сердечная недостаточность (в дополнение к стандартной терапии).

Побочные эффекты: гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия; головокружение, обморок, гипотония; судороги икроножных мышц, мышечно-скелетные боли; диспепсии; аллергические реакции.

Противопоказания: гиперкалиемия, почечная недостаточность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ИХ ПРОИЗВОДНЫХ, СИНТЕТИЧЕСКИХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ И АНТАГОНИСТОВ

Препараты гормонов женских половых желез

В 1902 г. гинеколог Л. Френкель высказал предположение о том, что существует гормон желтого тела. Д.В. Корнер и В.М. Аллен, А. Бутенандт и У. Вестфаль, М. Гартман и А. Веттештейн — это не полный список ученых, которые начиная с 1928 г. успешно занимались изучением и синтезом гормона желтого тела (прогестерона). В 1933 г. Э. Швенк и Ф. Гильдебрандт из эстрона получили гормон женских половых желез — эстрадиол. А описал его в 1935 г. Э. Дойси.

Женские половые гормоны вырабатываются яичниками. Фолликулы яичников продуцируют эстрогенные гормоны, с активностью которых связаны развитие вторичных половых признаков и пролиферативная фаза в первой половине менструального цикла. Развитие фолликулов и секреция эстрогенов стимулируются фолликулостимулирующим гормоном передней доли гипофиза. По принципу обратной отрицательной связи эстрогены угнетают продукцию фолликулостимулирующего гормона и гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса.

В середине цикла регистрируют повышение уровня лютеинизирующего гормона, под влиянием которого происходит овуляция: из созревшего фолликула выделяется яйцеклетка и через маточные (фаллопиевы) трубы попадает в полость матки. На месте разрушенного фолликула образуется желтое тело, которое начинает продуцировать гестагенные гормоны. При этом выработка эстрогенов резко уменьшается, развивается секреторная фаза цикла. Если происходит оплодотворение яйцеклетки и возникает беременность, желтое тело развивается и продолжает выделять в кровь гестагенные гормоны, способствующие сохранению беременности. По принципу обратной отрицательной связи гестагены угнетают продукцию лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза и гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса (рис. 19.17). Если оплодотворение яйцеклетки не произошло, желтое тело атрофируется и уровень гестагенов крови снижается. В конце цикла повышается уровень эстрогенов, что способствует началу менструации.

Эстрогенные препараты

Классификация.

I. Препараты стероидной структуры.

- Эстрон (фолликулин℘).
- Эстриол (Овестин♠, Ованелия♠, Орниона♠).

- Эстрадиол (Климара♠, Эстрожель♠).
- Эстрадиола валерат (Прогинова♠).

II. Нестероидной структуры (синтетические).
- Гексэстрол (Синэстрол♠).
- Этинилэстрадиол (Микрофоллин♠).

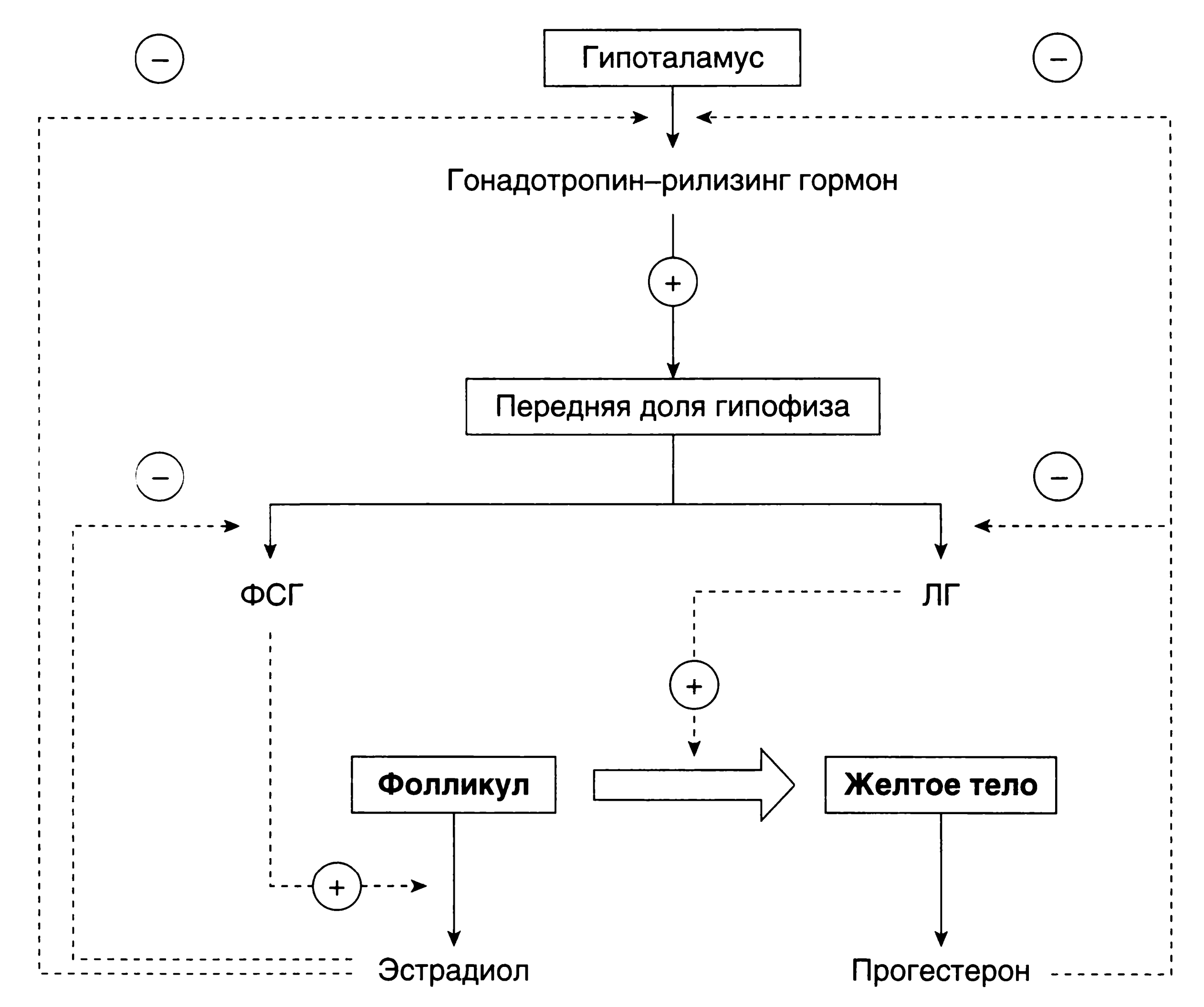


Рис. 19.17. Регуляция секреции женских половых гормонов. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон

Показания: заместительная терапия при первичной недостаточности эстрогенных гормонов и связанных с этим нарушений (недоразвитие половых органов, задержка менструаций и др.), период менопаузы (с целью предупреждения и устранения климактерических нарушений применяют в сочетании с гестагенами); гормональная контрацепция; рак молочных желез с метастазированием; рак предстательной железы.

Побочные эффекты: за счет задержки ионов Na^+ и воды — отеки и повышение массы тела, АД; увеличение риска развития тромбоза и тромбоэмболий; нагрубание и болезненность молочных желез; дисфункциональные маточные кровотечения; увеличение риска возникновения рака эндометрия, молочных желез и других эстрогензависимых органов половой системы; тошнота, рвота, анорексия; развитие желчнокаменной болезни в связи с повышением содержания холестерина в желчи; гинекомастия, снижение потенции.

Противопоказания: нарушения функции печени; тромбоэмболические заболевания в анамнезе; нарушение мозгового кровообращения; эндометриоз; беременность; период грудного вскармливания.

Особенности отдельных препаратов

Эстрон (фолликулин*)

Является естественным фолликулярным гормоном. Назначают внутримышечно 1 раз в сутки. Метаболизм и инактивация осуществляются преимущественно в печени (малоактивным метаболитом является эстриол), выводится с желчью, в кишечнике реабсорбируется и вновь поступает в печень через портальную систему.

Рис. 19.18. 1,3,5-Эстратриен-3-ол-17-он

Фармакологические эффекты: стимулирует развитие матки, маточных труб, развитие вторичных половых признаков при их недоразвитии; вызывает пролиферативные изменения в эндометрии; участвует в образовании и сохранении прочности костной ткани (поддерживает баланс между остеобластами и остеокластами, снижает резорбцию костной ткани и способствуют ее формированию); регулирует азотистый обмен; снижает уровень липидов и холестерина в крови.

Эстриол (Овестин*, Ованелия*, Орниона*)

- Натуральный эстроген короткого действия, восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде и ослабляет симптомы постменопаузы. Наиболее эффективно применение эстриола для терапии нарушений со стороны мочевыводящих и половых путей (например, атрофического вагинита). При атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей эстриол индуцирует нормализацию эпителия влагалища, шейки матки и мочеиспускательного канала, способствуя, таким образом, восстановлению нормальной микрофлоры и pH влагалища. В результате этого повышается сопротивляемость эпителия мочевыводящих и половых путей к инфекции и воспалению; уменьшается сухость слизистой оболочки и зуд во влагалище, болезненность при половом акте, вероятность возникновения инфекций влагалища и мочевыводящих путей; терапия эстриолом способствует нормализации мочеиспускания и предотвращает недержание мочи. При соблюдении рекомендованного режима дозирования не возникает пролиферация эндометрия. В связи с этим циклическое применение прогестагенов необязательно, постменопаузальные кровотечения отмены не возникают. После приема внутрь быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Интравагинальное введение обеспечивает оптимальную биодоступность в месте действия.

Рис. 19.19. (16α,17β)-Эстра-1,3,5(10)-триен-3,16,17-триол

- Метаболизируется в печени. T½ составляет 6–9 ч. Выводится преимущественно почками в конъюгированной форме. Назначается внутрь, интравагинально.

Эстрадиол (Климара♠, Эстрожель♠)

Рис.19.20. (17β)-Эстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диол

- Эстрогенный препарат стероидного происхождения, идентичен эндогенному эстрадиолу, активнее эстрона, действует продолжительнее. При приеме внутрь обладает низкой биодоступностью. Прежде чем попасть в системный кровоток, подвергается метаболизму с участием микрофлоры в просвете и стенке кишечника, а также в печени до менее активных метаболитов — эстрона и эстриола, и только незначительная часть поступает в кровь в свободной форме. Обладает высокой липофильностью (хорошо всасывается с поверхности кожи).
- Метаболизируется в печени. Выводится почками в виде сульфатов и глюкуронидов; в моче обнаруживаются также небольшие количества эстрадиола, эстрона и эстриола. Назначают внутримышечно, интраназально, местно (ТТС).

Этинилэстрадиол (Микрофоллин♠)

Рис. 19.21. (8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-Этинил-13-метил-7,8,9,11,12,14,15,16-октагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-3,17-диол

- Синтетический эстрогенный препарат. По строению и действию близок к эстрадиолу. Обладает высокой биодоступностью по сравнению с природными эстрагенами. Подвергается гепатоэнтеральной рециркуляции, сопровождающейся эффектом «первого прохождения» через печень, где подвергается окислению с образованием 2-ОН-этинилэстрадиола и 2-метоксиэтинилэстрадиола и последующему глюкуронидированию и сульфированию.
- Метаболизируется в печени с образованием гидроксилированных и метилированных метаболитов. Выводится в виде метаболитов почками — 40% и с желчью — 60%. Назначают внутрь, внутримышечно.

Гексэстрол (Синэстрол♠)

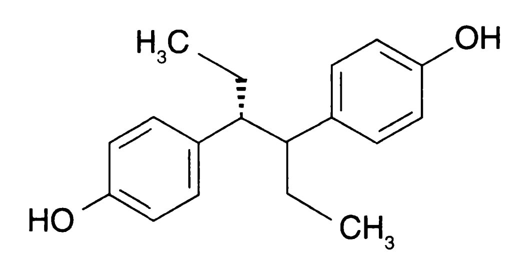


Рис. 19.22. 4, 4-(1, 2-Диэтил-1,2-этандиил)бисфенол (в виде диацетата или дидеканоата)

- Является производным стильбена, синтетическим эстрогеном нестероидной структуры. По эстрогенной активности равноценен эстрону (естественный фолликулярный гормон). Хорошо всасывается из ЖКТ.
- Метаболизируется в печени. Выводится почками. Назначают внутрь, внутримышечно.

Антиэстрогенные препараты

Синтетические вещества нестероидной структуры.

Механизм действия. Подавляют эффекты эстрогенов, блокируя эстрогенные рецепторы, участвующие в регуляции функции гипоталамуса (высвобождение рилизинг-факторов лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) и гипофиза (высвобождение гонадотропных гормонов). При этом нарушается отрицательная обратная связь. В результате возрастает выделение гонадотропных гормонов, что приводит к увеличению размера яичников и повышению их функции (рис. 19.23).

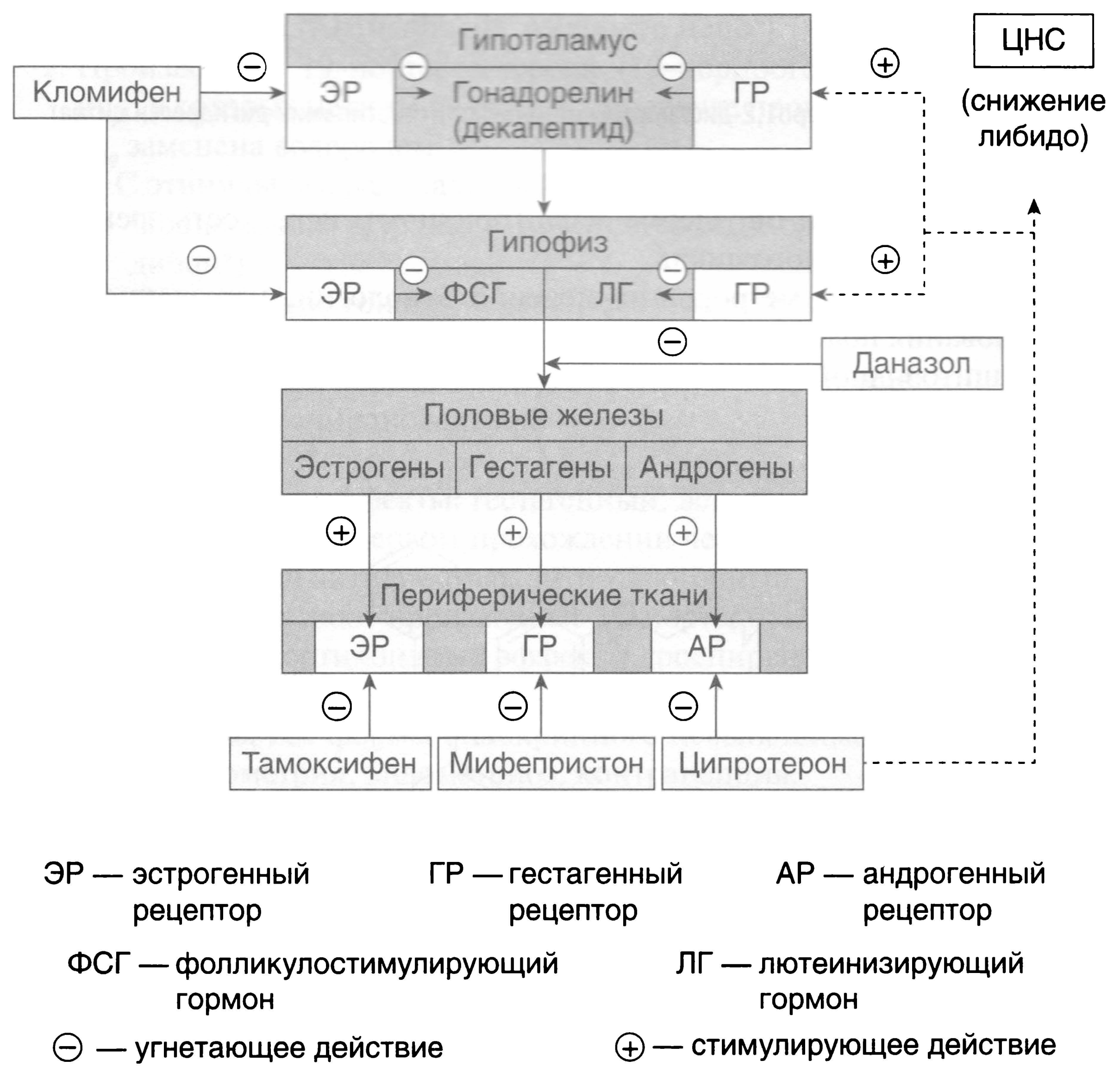


Рис. 19.23. Основная направленность действия антагонистов половых гормонов на репродуктивную систему (Харкевич Д.А., 2021)

Кломифен (Клостилбегит♠)

- Нестероидный антиэстрогенный препарат. По химической структуре родствен тамоксифену. При низком содержании в организме эстрогенов дает умеренный эстрогенный эффект, при высоком содержании оказывает антиэстрогенное действие. При приеме внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ.

- Метаболизируется в печени. T½ — 5–7 дней. Выводится в основном с желчью. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

Рис. 19.24. 2-[4-(2-Хлоро1,2-дифенилвинил)фенокси]триэтиламин дигидроген цитрат

Показание: ановуляторное бесплодие.

Побочные эффекты: ощущение жара (приливы), нечеткость зрения, расстройства менструального цикла.

Противопоказания: метроррагия неясной этиологии, нарушение зрения, новообразования половых органов, эндометриоз, киста яичников, нарушение функций щитовидной железы или надпочечников, печеночная и/или почечная недостаточность.

Тамоксифен (Синфен♣)

Рис. 19.25. (Z)-2-[4-(1,2-Дифенил-1-бутенил)-фенокси]-N,N-диметилэтанамин

- Нестероидное антиэстрогенное средство. Хорошо всасывается из ЖКТ.
- Метаболизируется в печени путем гидроксилирования и деметилирования с образованием активного метаболита — N-десметил-тамоксифен. Выведение носит двухфазный характер с начальным T½ — 7–14 ч и последующим медленным терминальным T½ — 7 дней. Выводится преимущественно с желчью, в основном в виде метаболитов, незначительное количество — почками. Назначают внутрь.

Показания: рак молочной железы у женщин, рак грудной железы у мужчин.

Побочные эффекты: ощущение жара (приливы), влагалищные кровотечения, алопеция, оссалгии.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Гестагенные препараты

Классификация.

I. Природные.

- Прогестерон (пролюс℘, Ванэл♠, миражель℘).

II. Синтетические.

1. Производные прогестерона.
   - Медроксипрогестерон (Провера♠), Дивина♠ (медроксипрогестерон, эстрадиол).
   - Дидрогестерон (Дюфастон♠).
   - Ципротерон (Антиандрен♠, Андрокур Депо♠).
2. Производные 19-нортестостерона (19-норпрогестагены) — соединения, в которых метильная группа в молекуле прогестерона в положении C_{19} заменена водородом.

   А. С этинильным радикалом в положении C_{17}.
   - Производное эстрана — норэтистерон (Норколут♠), тиболон (Ледибон♠).
   - Производное гонана — левоноргестрел (Лалинола♠), Дезогестрел♠, Гестоден♠.

   Б. Без этильного остатка в положении C_{17} — Диеногест♠.
3. Производные спиронолактона.
   - Дроспиренон♠.

Фармакологические эффекты: гестагенный; эстрогенный эффект у норэтистерона, так как при его первом прохождении через печень образуются метаболиты с эстрогенной активностью; антиэстрогенный (кроме дроспиренона); андрогенный эффект дают производные 19-нортестостерона (кроме диеногеста); антиминералокортикоидный эффект у дроспиренона.

Показания: бесплодие, заместительная гормональная терапия в климактерическом периоде, все формы эндокринного невынашивания беременности, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, контрацепция.

Побочные эффекты: нарушение менструального цикла, увеличение массы тела, повышение АД, тромбоэмболии.

Противопоказания: тромбоэмболические состояния, установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочных желез и половых органов, тяжелые заболевания печени, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет.

Прогестерон (пролюс℘, Ванэл♠, миражель℘)

Рис. 19.26. (8S,9S,10R,13S,14S,17S)-17-Ацетил-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-додекагидроциклопента[a]фенантрен-3-он

- Является препаратом гормона желтого тела. Обеспечивает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой фолликулярным гормоном, в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, необходимое для развития оплодотворенного яйца. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб. Стимулирует развитие концевых элементов молочной железы. Оказывает блокирующее влияние на секрецию гипоталамических факторов высвобождения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, угнетает образование гипофизом гонадотропных гормонов и тормозит овуляцию.
- Метаболизируется в печени, выводится почками. Назначают внутрь, внутримышечно, местно.

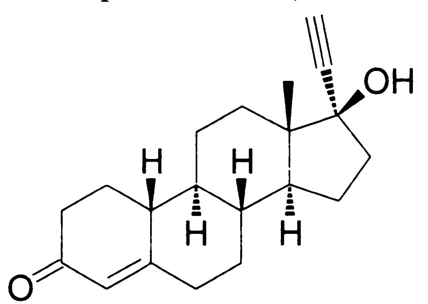


Рис. 19.27. (17α)-17-Гидрокси-19-норпрегн-4-ен-20-ин-3-он (и в виде ацетата или энантата)

Норэтистерон (Норколут*)

- Является прогестагеном. Способствует трансформации слизистой оболочки матки из пролиферативной в секреторную фазу. Угнетает секрецию гипофизом гонадотропного гормона, препятствуя созреванию фолликулов и наступлению овуляции. Хорошо всасывается при приеме внутрь.
- Метаболизируется в печени. T½ в первой фазе — 2,5 ч, в конечной фазе — 8 ч. Выводится почками.

Антигестагенные препараты

Мифепристон (Мифегин*) — синтетическое стероидное антипрогестагенное средство (блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов). Нейтрализует действие прогестерона на эндометрий и миометрий. Повышает сократительную способность миометрия, стимулируя высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках, повышая чувствительность миометрия к ПГ (для усиления эффекта применяют в сочетании с синтетическим аналогом ПГ). В результате действия препарата происходит десквамация децидуальной оболочки и экспульсия плодного яйца.

Показание: прерывание маточной беременности на ранних сроках беременности (до 42 дней).

Побочные эффекты: маточные кровотечения, дискомфорт и боль внизу живота.

Противопоказания: беременность в сроке более 42 дней, недостаточность надпочечников, анемия.

Противозачаточные (контрацептивные) препараты для энтерального применения и имплантации

Группа препаратов применяется для регуляции рождаемости. Их используют не только для предупреждения нежелательной беременности, но и для планирования времени наступления беременности в зависимости от состояния

здоровья и возраста родителей, интервалов между родами, числа имеющихся в семье детей и т.д.

Классификация.

I. Комбинированные (эстроген-гестагенные) пероральные препараты.

1. Монофазные (дозы эстрогенов и гестагенов постоянны): Диане-35♠ (ципротерон, этинилэстрадиол), Жанин♠ (диеногест, этинилэстрадиол), Логест♠ (гестоден, этинилэстрадиол), Регулон♠ (дезогестрел, этинилэстрадиол), Минизистон♠ (левоноргестрел, этинилэстрадиол)
2. Двухфазные (варьирует содержание эстрогенов и гестагенов): антеовин℘.
3. Трехфазные (варьирует содержание эстрогенов и гестагенов): Тризистон♠ (левоноргестрел, этинилэстрадиол).

II. Монокомпонентные противозачаточные препараты (гестагенные).

1. Пероральные: левоноргестрел (Микролют♠), микронор℘, дезогестрел (Чарозетта♠).
2. Подкожные имплантаты: левоноргестрел (Норплант♠).

III. Посткоитальные препараты: левоноргестрел (Постинор♠), мифепристон.

Комбинированные (эстроген-гестагенные) пероральные препараты

Механизм действия. Угнетают продукцию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гипофиза и гипоталамического гормона — гонадолиберина, стимулирующего их биосинтез и высвобождение; изменяют эндометрий, препятствуют имплантации яйцеклетки (преждевременная регрессия в пролиферативной фазе и др.); меняют состав цервикальной слизи, что приводит к снижению активности сперматозоидов.

Показания: контрацепция.

Побочные эффекты: повышение свертываемости крови (риск тромбоза вен и тромбоэмболии), нарушение функций печени, головная боль, головокружение, уплотнение (нагрубание) молочных желез, изменение либидо, тошнота, рвота, кровянистые выделения в межменструальном периоде, увеличение массы тела, повышение АД, гипергликемия.

Противопоказания: тромбоэмболические заболевания, нарушения мозгового кровообращения; опухоли репродуктивной системы, молочных желез; печеночная недостаточность, сахарный диабет, беременность, период грудного вскармливания.

Монокомпонентные противозачаточные препараты (гестагенные)

Можно назначать женщинам, которым противопоказаны эстрогены и в период грудного вскармливания.

Механизм действия. Изменяют состав и количество цервикальной слизи, затрудняют проникновение через нее сперматозоидов, снижают скорость транспорта яйцеклетки по фаллопиевым трубам и препятствуют имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Отсутствие эстрогенов и низкие дозы гестагенов объясняют меньшую выраженность или отсутствие у них ряда побочных эффектов, свойственных эстроген-гестагенным контрацептивам (влияние на обмен веществ,

способность вызывать тромбофлебиты). Репродуктивная функция восстанавливается через 3 мес после прекращения приема гестагенных контрацептивов.

Побочные эффекты: нерегулярный менструальный цикл, межменструальные кровянистые выделения, тошнота, головная боль, депрессия.

Противопоказания: аллергические реакции, беременность, тромбоэмболические заболевания, печеночная недостаточность, гестагензависимые опухоли, вагинальное кровотечение неясной этиологии, рак молочной железы, рак печени.

Для снижения системных побочных эффектов гестагенов предложен препарат «Мирена», представляющий собой внутриматочную гормоновысвобождающую систему. В ее состав входит контейнер, из которого непрерывно в течение 5 лет высвобождается левоноргестрел, который оказывает местное контрацептивное действие, уплотняя секрет шейки матки и подавляя процесс имплантации яйцеклетки в эндометрий. «Мирена» характеризуется высокой контрацептивной надежностью и особенно подходит женщинам, страдающим меноррагиями и дисменореей вследствие снижения частоты и объема менструальных кровотечений.

Имеются также препараты, содержащие большие дозы эстрогенов или гестагенов, которые применяют в первые 24–48 ч после полового акта (посткоитальные контрацептивы), например, левоноргестрел (Постинор♠) (содержит левоноргестрел).

Препараты гормонов мужских половых желез (андрогены)

В 1849 г. А. Бертольд предположил, что в вытяжке из семенных желез находятся очень активные вещества (тогда их структура осталась неустановленной). Ш. Броун-Секар в 1889 г. опубликовал свой личный опыт подкожного введения вытяжки половых желез животных и получил омолаживающий эффект. Он назвал его эликсиром молодости. В 1932 г. А. Бутенандт в чистом виде выделил три половых гормона — эстрадиол, андростерон и тестостерон. Он установил, что в молекуле всех трех гормонов присутствует одинаковая структура, которая была названа стероидной. И в 1939 г. ученому была присуждена Нобелевская премия. Премия была присуждена также Л. Ружичка за определение молекулярной структуры тестостерона и частичный синтез андростерона и тестостерона из холестерина.

В мужских половых железах интерстициальными клетками Лейдига (гландулоцитами яичка) вырабатывается гормон тестостерон. Значительная часть тестостерона превращается во многих органах (например, в предстательной железе) в дигидротестостерон (под влиянием 5α-редуктазы), обладающий наибольшим аффинитетом к внутриклеточным андрогенным рецепторам. Под влиянием тестостерона развиваются половые органы и вторичные половые признаки, контролируется сперматогенез. Тестостерон оказывает также выраженное влияние на белковый обмен, способствуя синтезу белка (анаболическое действие), увеличивает реабсорбцию в по-

чечных канальцах воды, ионов Ca^{2+}, Na^{-}, Cl^{-} и др. Продукция тестостерона регулируется гонадотропным (лютеинизирующим) гормоном передней доли гипофиза (рис. 19.28).

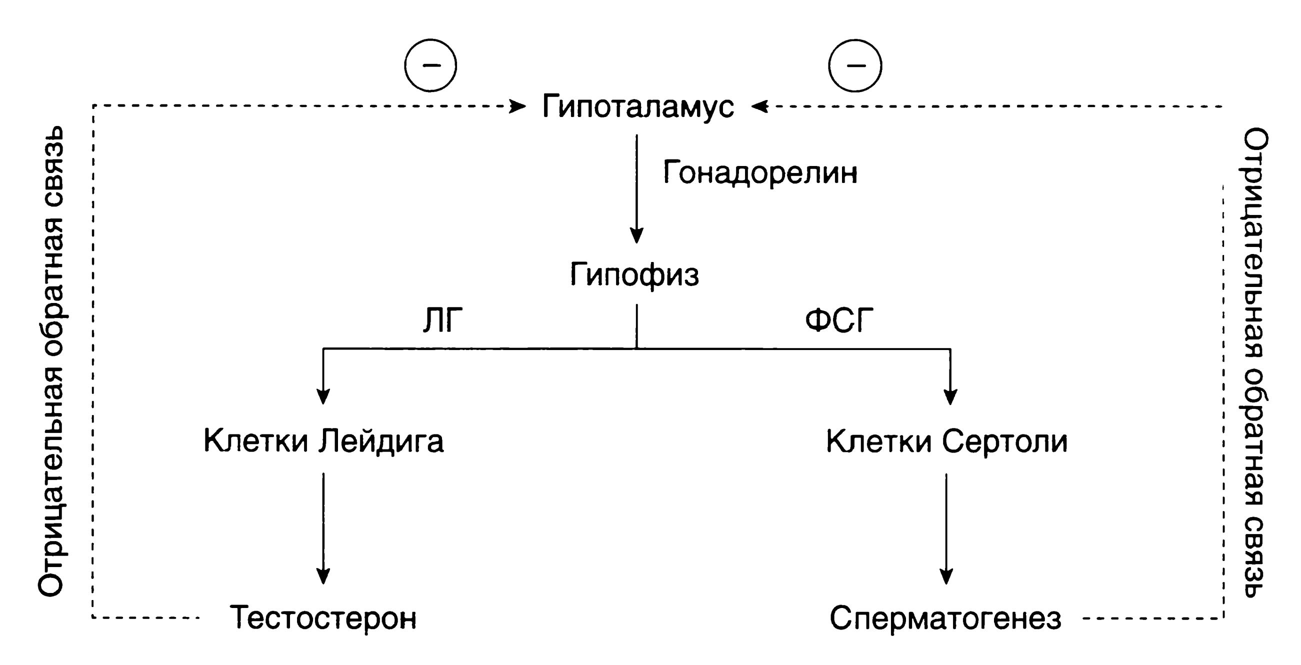


Рис. 19.28. Регуляция функций мужских половых желез гонадотропными гормонами по принципу обратной связи

Классификация.

- Тестостерон (Небидо♣, Андрогель♣).
- Эфиры тестостерона — Тестостерона пропионат♣ и тестостерона энантан℘.
- 17-алкиландрогены — метилтестостерон.

Препараты мужских половых гормонов оказывают андрогенное и анаболическое действие.

Андрогенное действие способствует половому созреванию, формированию первичных и вторичных мужских половых признаков, контролирует сперматогенез, формирует мужскую психику и сексуальность, поддерживает половую потенцию. За счет анаболических свойств андрогены активируют синтез белка в мышечной и костной ткани, способствуют отложению ионов Ca^{2+} в костях.

При приеме внутрь тестостерон быстро подвергается метаболизму в печени, поэтому его можно применять только в тех лекарственных формах, которые позволяют ему попасть в системный кровоток, минуя печень. Например, используют в виде геля для наружного применения («Андрогель»), раствор для внутримышечного введения («Небидо»). Ежедневное применение этих лекарственных форм позволяет поддерживать концентрацию ЛС в крови на физиологическом уровне. Эфиры тестостерона (тестостерона пропионат и тестостерона энантан) обладают высокой липофильностью, что способствует депонированию эфиров в жировых депо и, соответственно, пролонгации их действия. В организме происходит гидролиз эфиров тестостерона с образованием тестостерона. Полученные синтетическим путем 17-алкиландрогены (метилтестостерон) устойчивы к разрушению в печени.

Показания: заместительная терапия при первичном или вторичном гипогонадизме у мужчин, позднее половое созревание; импотенция, вызванная дефицитом тестостерона; посткастрационный синдром, расстройства сперматогенеза; метастатический рак молочной железы.

Побочные эффекты: повышение половой возбудимости, отеки, головокружение, тошнота, явления маскулинизации у женщин (огрубение голоса, избыточный рост волос по мужскому типу, атрофия молочных желез); метилтестостерон может вызывать желтуху.

Противопоказания: рак предстательной железы, опухоли печени, пубертатный возраст.

Особенности отдельных препаратов

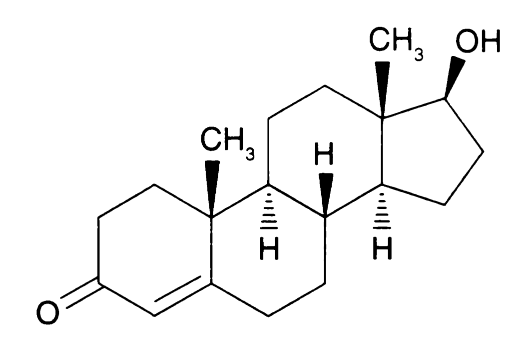


Рис.19.29. (17β)-17-Гидроксиандрост-4-ен-3-он

Тестостерон (Небидо♠, Андрогель♠)

- Гель для наружного применения. После всасывания через кожу тестостерон поступает в системный кровоток в относительно постоянных концентрациях в течение 24 ч. Концентрация тестостерона в сыворотке крови возрастает с первого часа после применения препарата, достигая постоянного значения с 2-го дня лечения. Суточные колебания концентраций имеют такую же амплитуду, как и наблюдаемые в циркадных ритмах изменения содержания эндогенного тестостерона. При наружном пути введения препарата отсутствуют супрафизиологические пики концентрации тестостерона в крови, возникающие при инъекционном способе применения.
- Метаболизируется в печени. Основными активными метаболитами тестостерона являются дигидротестостерон и эстрадиол. Выводится в основном почками и с желчью в виде конъюгированных метаболитов тестостерона.

Тестостерон (Тестостерона пропионат♠)

Рис. 19.30. (17β)-17-Гидроксиандрост-4-ен-3-он

Андрогенное средство. Получают синтетическим путем. Медленнее всасывается и более стоек в организме. Обладает анаболическим эффектом: участвует в росте скелета, увеличивает массу скелетной мускулатуры, вызывает задержку азота, фосфора, серы, ионов K^-, необходимых для синтеза белка. Подавляет выработку и высвобождение гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. После инъекции сразу проявляет свое действие, продолжающееся на протяжении 24 ч.

Метаболизируется в печени с образованием малоактивного андростерона и неактивного этиохоланолона. T½ — 3–4 ч. Выводится преимущественно почками, в неизмененном виде около 6% вещества выводится с желчью. Назначают внутримышечно.

Метилтестостерон

Синтетический аналог тестостерона. В 3–4 раза менее активен, чем тестостерона пропионат. Кратковременного действия (4–6 ч). Назначают внутрь.

Рис. 19.31. (17-Метилтестостерон, 17α-метиландростен-4-ол-17β-он-3)

Антиандрогенные препараты

Классификация.

I. Блокаторы андрогенных рецепторов: Ципротерон*, Флутамид*.

II. Ингибиторы 5α-редуктазы, угнетающие превращение тестостерона в дигидротестостерон (ингибитор синтеза дигидротестостерона): финастерид*.

Особенности отдельных препаратов

Флутамид*

- Антиандрогенное средство нестероидной структуры. Способствует уменьшению размеров и плотности предстательной железы, препятствует развитию метастатического процесса.
- Метаболизируется в печени. T½ — 6–8 ч. Выводится преимущественно почками. Назначают внутрь 3 раза в сутки.

Рис. 19.32. 4'-Нитро-3'-трифторметил-изобутиранилид

Механизм действия. Конкурентно блокирует взаимодействие андрогенов с их клеточными рецепторами, препятствует развитию биологических эффектов эндогенных андрогенов, что приводит к нарушению репликации клеток опухоли.

Показания: рак предстательной железы, дифференциальная диагностика гипогонадизма у мужчин.

Побочные эффекты: гинекомастия, галакторея, задержка жидкости, снижение либидо, импотенция, нарушение функций печени и/или почек, подавление сперматогенеза.

Противопоказания: тяжелые заболевания печени, почек.

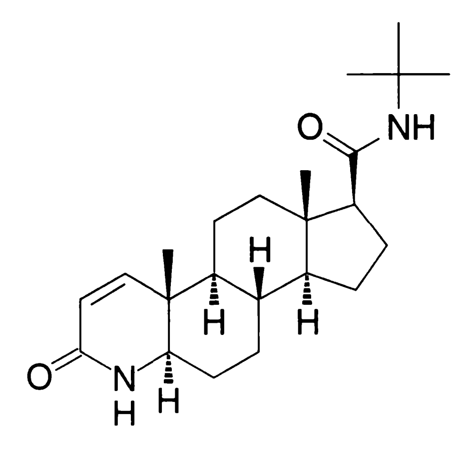


Рис. 19.33. N-трет-Бутил-3-оксо-4-аза-5α-андрост-1-ен-17β-карбоксамид

Финастерид*

- Ингибитор 5α-редуктазы — фермента, который превращает тестостерон в более активный дигидротестостерон. Снижает содержание дигидротестостерона в крови и ткани предстательной железы. Способствует уменьшению размеров увеличенной железы, улучшает ток мочи. Хорошо всасывается и проникает в ткани и жидкости организма. Биодоступность составляет 80% и не зависит от приема пищи.
- Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 6–8 ч. Выводится в виде метаболитов почками и с желчью. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Показания: доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Побочные эффекты: импотенция, снижение либидо, уменьшение объема эякулята, гинекомастия.

Противопоказания: обструктивная уропатия, рак предстательной железы.

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Увеличивают массу скелетных мышц, ряда паренхиматозных органов и костной ткани (общая масса тела при этом возрастает); задерживают выделение из организма азота, фосфора и ионов Ca^{2+}, усиливают мужские половые признаки.

Классификация.

I. Производные андростана.
- Метандиенон (метандростенолон℘).

II. Производные эстрена.
- Нандролон (Ретаболил*).
- Нандролона фенилпропионат℘ (феноболин℘).

Показания: мышечная дистрофия, остеопороз, кахексия.

Побочные эффекты (связанные с их андрогенным действием): диспептические симптомы, преходящая желтуха, отеки, огрубление голоса, гинекомастия; у женщин – нарушения менструального цикла, вирилизация, усиление либидо, нарушение функций печени.

Противопоказания: нефротический синдром; рак предстательной, грудной железы у мужчин; простатит; печеночная недостаточность; рак молочной железы с метастазами; гиперкальциемия (в том числе в анамнезе), беременность, период грудного вскармливания.

Особенности отдельных препаратов

Метандиенон (Метандростенолон℘)

По химическому строению и биологическому действию близок к тестостерону и его аналогам. Обладает выраженным анаболическим эффектом. В 100 раз меньше обладает андрогенной активностью, чем тестостерона пропионат. Препарат короткого действия. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

Рис.19.34.(8S,9S,10S,13S,14S,17S)-17-Гидрокси-10,13,17-триметил-7,8,9,11,12,14,15,16-октагидро-6Н-циклопентофенантрен-3-он

Нандролона фенилпропионат℘ (Феноболин℘)

Рис. 19.35. 19-Нортестостерон 17β-фенилпропионат

Длительно действующий анаболический стероид. После однократной инъекции эффект сохраняется 7–15 дней. Назначают внутримышечно в виде масляного раствора.

Нандролона деканоат (Ретаболил♠)

Рис. 19.36. 19-нор-4-андростен-3-он, 17β-ол либо 4-эстрен-17β-ол-3-он

Синтетическое производное тестостерона. Оказывает выраженное и длительное анаболическое действие. Обладает меньшим андрогенным (вирилизирующим) действием, чем феноболин℘. После инъекции эффект развивается в первые 3 дня, достигает максимума к 7-му дню и продолжается не менее 3 нед.

Метаболизируется в печени. T½ — 4,3 ч. Выводится почками. Назначают внутримышечно.

20. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

Упоминания об использовании плесени в лечебных целях встречаются в трудах арабского философа и врача Авиценны (II в.) и немецкого алхимика и и врача Парацельса (XIV в.). Боливийский специалист по этноботанике Э.О. Поблете в 1963 г. описал применение плесени индейскими знахарями в эпоху инков (XV–XVI вв.). В 1896 г. итальянский врач Б. Гозио, изучая причины поражения риса плесенью, вывел формулу антибиотика, сходного с пенициллином. В конце XIX в. французский военный врач Э. Дюшен выявил разрушающее действие плесени на палочку брюшного тифа. В 1913 г. американским ученым К. Альсбергу и О. Ф. Блэку удалось получить из плесени кислоту, обладающую противомикробными свойствами. В 1928 г. британский ученый А. Флеминг проводил эксперимент в ходе исследования сопротивляемости человеческого организма бактериальным инфекциям (рис. 20.1). Он обнаружил, что некоторые колонии стафилококковых культур, оставленные им в лабораторных чашках, заражены штаммом плесени *Penicillium Notatum*. Вокруг пятен плесени Флеминг заметил область, в которой бактерий не было. Это позволило ему сделать вывод о том, что плесень вырабатывает убивающее бактерии вещество, которое ученый назвал «пенициллин».



Рис. 20.1. Александр Флеминг (1881–1955) — английский микробиолог, член Лондонского королевского общества, член Парижской академии наук. Окончил медицинскую школу Сент-Мэри при Лондонском университете

Его работу продолжили ученые из Оксфорда Г. Флори и Э. Чейн. В 1940 г. они выделили препарат в чистом виде и изучили его терапевтические свойства. 12 февраля 1941 г. инъекция пенициллина впервые была сделана человеку. В 1943 г. Г. Флори передал технологию получения нового препарата амери-

канским ученым, в США было налажено массовое производство антибиотика. В 1945 г. А. Флеминг. Г. Флори и Э. Чейн были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

В 1870-х гг. исследованием плесени занимались российские медики А. Полотебнов и В. Манассеин, которые обнаружили, что она блокирует рост других микроорганизмов. А. Полотебнов рекомендовал использовать эти особенности плесени в медицине, в частности, для лечения кожных заболеваний. В СССР первые образцы пенициллина получили микробиологи З.В. Ермольева и Т.И. Балезина (рис. 20.2). В 1942 г. они обнаружили штамм *Penicillium Crustosum*, продуцирующий пенициллин. В 1945 г. в Советском Союзе начались испытания пенициллина, технология производства которого была освоена НИИ эпидемиологии и гигиены Красной Армии под руководством Н. Копылова.



Рис. 20.2. Ермольева Зинаида Виссарионовна (1898–1974) — советский микробиолог и эпидемиолог, действительный член Академии медицинских наук СССР, автор первого отечественного пенициллина (1942). Лауреат Сталинской премии первой степени

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Для успешного лечения важно выявить возбудителя заболевания и определить его чувствительность к тем препаратам, которые могут быть использованы в качестве химиотерапевтических средств. Если возбудитель заболевания известен, подбирают препараты с соответствующим спектром антибактериального действия. При неизвестном возбудителе целесообразно использовать вещества с широким спектром или комбинацию двух препаратов, суммарный спектр которых включает вероятных возбудителей. Начинать лечение необходимо как можно раньше. В начале заболевания микробных тел меньше и они находятся в состоянии энергичного роста и размножения.

В этой стадии микроорганизмы наиболее чувствительны к действию химиотерапевтических средств. Дозы препаратов должны быть достаточными для того, чтобы обеспечить в биологических жидкостях и тканях бактериостатические или бактерицидные концентрации. В начале лечения иногда дают ударную дозу, превышающую последующие (например, сульфаниламидные препараты). Длительность терапии должна быть достаточной для подавления жизнедеятельности возбудителя. Следует учитывать, что клиническое улучшение (снижение температуры и другие симптомы) не является основанием для прекращения приема препарата. Если необходимый курс лечения (чаще всего 7–14 дней) не был проведен, возможен рецидив болезни. Значительную роль в эффективности терапии играет также выбор рациональных путей введения веществ с учетом того, что некоторые из них не полностью всасываются из ЖКТ, плохо проникают через ГЭБ и т.д. Принцип комбинированной антибиотикотерапии — одновременное назначение 2–3 препаратов с различными механизмами действия для предупреждения антибиотикорезистентности, повышения эффективности лечения и снижения риска развития побочных эффектов.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ СРЕДСТВА

Сульфаниламиды — противомикробные средства, производные амида сульфаниловой кислоты. Первый препарат из этой группы был получен в 1908 г. при попытках синтезировать хороший краситель для текстильных материалов, родственный известному красителю анилину. Через 20 лет на его основе синтезирован азокраситель пронтозил, у которого и была открыта активность против стрептококков. Антибактериальный эффект вещества был открыт немецким ученым Г. Домагком при продолжении исследования Д. Клярера и Ф. Мицша, которое, в свою очередь, было основано на работах П. Эрлиха об использовании красителей в качестве антибиотиков.

Классификация.

I. Препараты, применяемые для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из ЖКТ).

А. Средней продолжительности действия (4–6 ч).
- Сульфадимидин (Сульфадимезин♠).
- Сульфаэтидол (Этазол-натрий♠).
- Сульфакарбамид (уросульфан℘).
- Сульфатиазол (норсульфазол℘).

Б. Длительного действия (12–24 ч).
- Сульфапиридазин℘.
- Сульфадиметоксин♠.

В. Сверхдлительного действия (более 7 дней).
- Сульфален♠.

II. Препараты, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся из ЖКТ).
- Фталилсульфатиазол (Фталазол♠).

III. Препараты для местного применения.
- Сульфацетамид (Сульфацил-натрий♠).
- Сульфадиазин серебра (Аргедин♠).
- Сульфатиазол серебра (Аргосульфан♠).

IV. Комбинированные препараты с триметопримом.
- Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол, триметоприм] (Бактрим♠, Бисептол♠).

V. Комбинированные препараты с салициловой кислотой.
- Сульфасалазин (Салазосульфапиридин♠).
- Салазопиридазин♠ (салазодин♠).
- Салазодиметоксин♠.

Механизм противомикробного действия связан с конкурентным антагонизмом с парааминобензойной кислотой (рис. 20.3). Последняя включается в структуру дигидрофолиевой кислоты, которую синтезируют многие микроорганизмы.

$H_2N-C_6H_4-COOH$

Парааминобензойная кислота

$H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-R$

Общая структурная формула сульфаниламидов

Рис. 20.3. Общая структурная формула сульфаниламидов и химическая структура парааминобензойной кислоты

Благодаря химическому сходству с ПАБК сульфаниламиды препятствуют ее включению в дигидрофолиевую кислоту и конкурентно угнетают дигидроптероатсинтетазу. Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты уменьшает образование из нее тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. В результате угнетается синтез нуклеиновых кислот и размножение микроорганизмов (бактериостатический тип действия) (рис. 20.4).

Спектр действия.

Бактерии — грамположительные (кроме MRSA) и грамотрицательные кокки, кишечная палочка (*Escherichia coli*), возбудители дизентерии (*Shigella species*), холерный вибрион (*Vibrio cholerae*), возбудители газовой гангрены (*Clostridium perfringens*), возбудители сибирской язвы (*Bacillus anthracis*), дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*).

Хламидии — возбудители трахомы (*Chlamydia trachomatis*), орнитоза (*Chlamydophila psittaci*), паховой лимфогранулемы (*Chlamydia trachomatis*).

Актиномицеты — возбудители нокардиоза (*Nocardia asteroides*) и микромоноспороза (*Micromonospora parva Jensen и M. monospora*).

Простейшие — возбудитель токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*), плазмодии малярии (*Plasmodium species*).

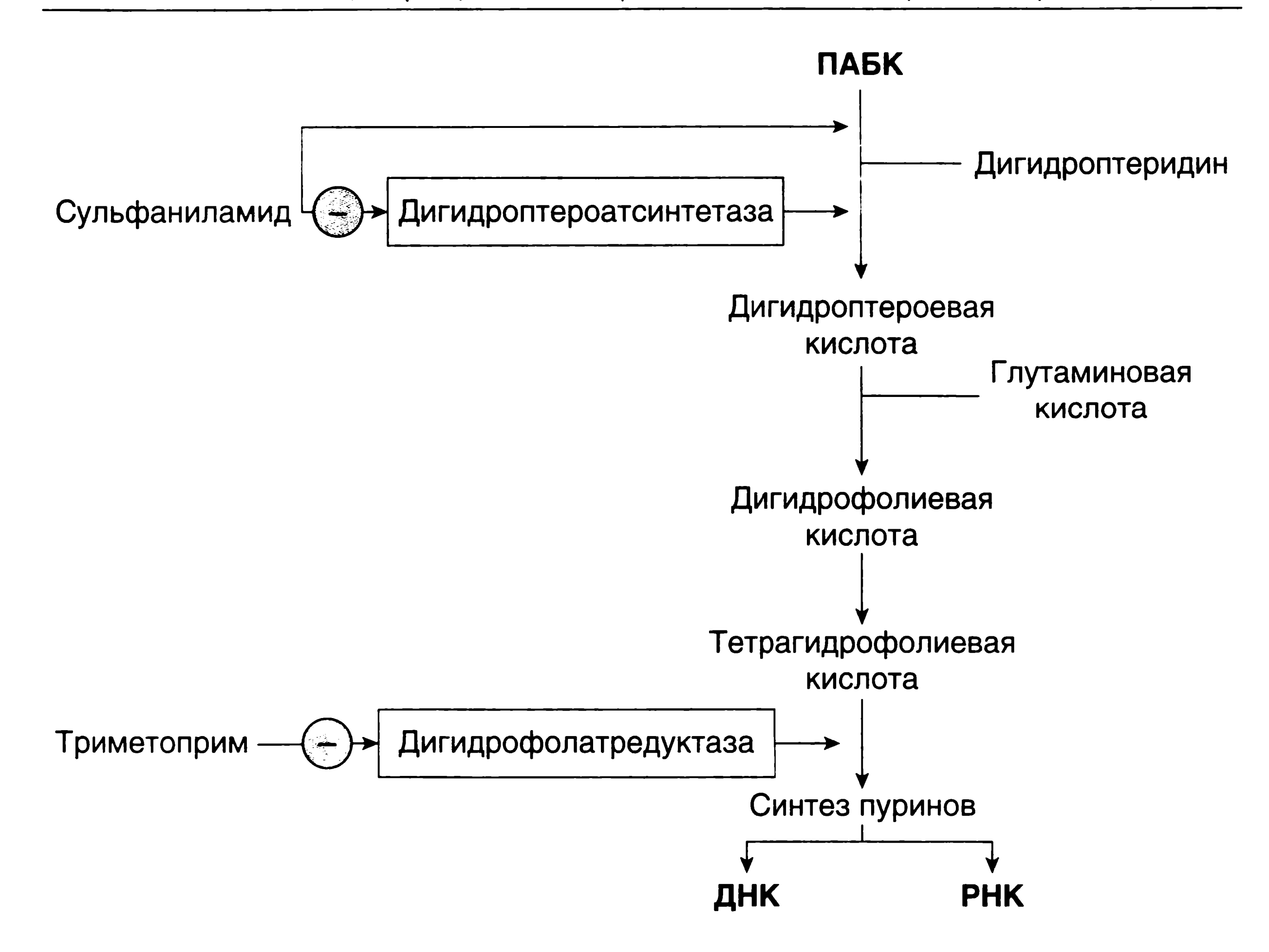


Рис. 20.4. Механизм действия сульфаниламидов и триметоприма

Природной резистентностью обладают энтерококки, синегнойная, коклюшная, дифтерийная палочки, микобактерии туберкулеза, бледные спирохеты, лептоспиры и большинство анаэробов.

В настоящее время показания к назначению сульфаниламидов ограничены лишь несколькими инфекциями, так как по активности они значительно уступают современным синтетическим противомикробным препаратам и антибиотикам, обладают высокой токсичностью и приобретенной резистентностью.

Побочные эффекты: лейкопения, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения; кристаллурия (чаще вызывают плохо растворимые сульфаниламиды: сульфадиазин, сульфадиметоксин, сульфален), гематурия, интерстициальный нефрит; гепатит; головная боль, головокружение, вялость, боль в животе, тошнота, рвота, диарея; фотосенсибилизация, аллергические реакции. При местном применении: жжение, зуд, боль в месте применения; аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины; почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени, угнетение кроветворения, беременность, период грудного вскармливания.

Особенности и принципы лечения.

- На начальном этапе лечения применяют ударные дозы.
- По противомикробной активности значительно уступают антибиотикам.
- Назначают при непереносимости антибиотиков или развитии резистентности к ним.

Особенности отдельных препаратов

Резорбтивного действия

Быстро и полностью всасываются из ЖКТ, частично связываются с альбуминами плазмы. Распределяются по всем тканям, в том числе проходят через ГЭБ и плацентарный барьер, накапливаются в серозных полостях тела. Основной путь превращения сульфаниламидов в организме — ацетилирование, которое происходит в печени. Образующиеся при этом соединения лишены антибактериальной активности. Ацетилированные метаболиты хуже растворяются, чем исходные сульфаниламиды, и могут быть причиной образования кристаллов при кислой pH мочи (кристаллурии). Выделяются сульфаниламиды и их метаболиты главным образом почками путем фильтрации. Часть сульфаниламидов подвергается реабсорбции. Небольшие количества веществ выводятся кишечником, потовыми и слюнными железами.

Различаются преимущественно по длительности антибактериального эффекта.

Препараты средней продолжительности действия хорошо всасываются и относительно быстро выводятся. При их энтеральном введении максимальные концентрации в плазме создаются через 2–3 ч. Для поддержания бактериостатических концентраций их назначают через 4–6 ч.

Концентрация сулфапиридазина℘ и сульфадиметоксина в спинномозговой жидкости — 5–10% от концентрации в плазме крови. Этим они отличаются от сульфаниламидов средней продолжительности действия, которые накапливаются в ликворе в сравнительно больших количествах — 50–80% от концентрации в плазме.

Назначают сульфапиридазин℘ и сульфадиметоксин внутрь 1–2 раза в сутки.

Препарат сверхдлительного действия — сульфален в бактериостатических концентрациях сохраняется в организме до 1 нед.

При инфекции МВП назначают сульфаниламиды, малоацетилирующиеся и выделяющиеся с мочой в свободной форме — сульфакарбамид (уросульфан℘) и сульфаэтидол (Этазол-натрий♠).

Сульфакарбамид (уросульфан℘) выводится почками в неизмененном виде и создает в моче высокие концентрации.

Сульфален применяют в следующих случаях:

- При острых или быстропротекающих инфекциях — внутрь ежедневно (в 1-й день 1 г, затем по 0,2 г в сутки, курс лечения составляет 7–14 дней).
- При хронических инфекциях и для длительной профилактики (при ревматоидных заболеваниях, хроническом бронхите и др.) — 1 раз в 7–10 дней (по 2 г 1 раз в неделю в течение 1–15 мес).

Медленное выведение сульфалена из организма обусловлено интенсивной реабсорбцией препарата в почечных канальцах.

Сульфаниламиды для резорбтивного действия могут быть назначены при кокковых инфекциях, заболеваниях органов дыхания, при инфекции мочевыводящих и желчевыводящих путей и др.

Действующие в просвете кишечника

Препараты плохо всасываются из ЖКТ и в просвете кишечника создают высокие концентрации. Фталилсульфатиазол оказывает противомикробное действие после отщепления в тонкой кишке фталевой кислоты, высвобождения аминогруппы и образования сульфатиазола. Назначают 4–6 раз в сутки внутрь. Применение желательно сочетать с витаминами группы В. Это целесообразно в связи с подавлением роста и размножения кишечной палочки, участвующей в синтезе этих витаминов. Может быть назначен для лечения кишечных инферций (дизентерия, колит, гастроэнтерит и др.).

Для местного применения

Сульфацетамид (Сульфацил-натрий♠) применяют в офтальмологии для лечения и профилактики гонорейного поражения глаз у новорожденных и взрослых, при конъюнктивите, блефарите, язвах роговицы и др. Оказывает местное раздражающее действие.

Комбинированные сульфаниламиды с салициловой кислотой

Сульфасалазин (Салазосульфапиридин℘)

Рис. 20.5. 4-[Пиридил-(2)-амидосульфонил]-3-карбокси -4-оксиазобензол

Избирательно накапливается в соединительной ткани кишечника с высвобождением 5-аминосалициловой кислоты, обладающей противовоспалительной активностью, и сульфапиридина, обладающего противомикробной бактериостатической активностью. Достигает максимальной концентрации в плазме крови через 3–12 ч.

Метаболизируется в печени путем гидроксилирования с образованием неактивных метаболитов, 5-аминосалициловой кислоты — путем ацетилирования. T½ сульфасалазина — 5–10 ч, сульфапиридина — 6–14 ч, 5-аминосалициловой кислоты — 0,6–1,4 ч. Выводится с желчью 5% сульфапиридина и 67%

5-аминосалициловой кислоты, почками — 75–91% сульфасалазина (в течение 3-х дней). Назначают внутрь.

Показания: язвенный колит (лечение обострений и поддерживающая терапия в фазе ремиссии); болезнь Крона (легкие и среднетяжелые формы в фазе обострения).

Комбинированные сульфаниламиды с триметопримом

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол, триметоприм] (Бактрим*, Бисептол*)

Комбинированный противомикробный препарат, состоящий из пяти частей сульфаметоксазола и одной части триметоприма. Сульфаметоксазол (сульфаниламид средней продолжительности действия), сходный по строению с ПАБК, нарушает синтез дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках, препятствуя включению ПАБК в ее молекулу. Триметоприм усиливает действие сульфаметоксазола ингибируя дигидрофолатредуктазу, нарушает восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую — активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки. Является бактерицидным препаратом широкого спектра действия.

При приеме внутрь оба компонента препарата полностью всасываются из ЖКТ. Максимальная концентрация активных компонентов препарата — через 1–4 ч.

Триметоприм хорошо проникает в клетки и через тканевые барьеры (в легкие, почки, предстательную железу, желчь, слюну, мокроту, ликвор). T½ составляет 8,6–17,0 ч. Выводится в основном почками, 50% — в неизмененном виде. T½ сульфаметоксазола — 9–11 ч. Выводится в основном почками, 15–30% — в активной форме.

Спектр действия: грамположительные (стафилококки, некоторые стрептококки) и грамотрицательные (менингококки, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, многие виды *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*) анаэробные микроорганизмы. Активен в отношении *Toxoplasma gondii, Haemophilus ducreyi*, *Burkholderia cepacia*, *S. maltophilia*, нокардий и пневмоцист.

Показания: лечение и профилактика пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией; кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников); внебольничные инфекции МВП (острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит); стафилококковые инфекции кожи и мягких тканей; инфекции, вызванные *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*; нокардиоз; токсоплазмоз; бруцеллез.

Побочные эффекты: диспепсические явления (тошнота, рвота, анорексия, диарея), аллергические реакции (сыпь, крапивница, зуд), угнетение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластная анемия); нарушения функций печени, почек.

Противопоказания: выраженные нарушения функций печени, почек и кроветворения, апластическая анемия, B_{12}-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, беременность, период грудного вскармливания.

ФТОРХИНОЛОНЫ

1962 г. — открытие родоначальника хинолонов — налидиксовой кислоты. В 1980-х гг. — появление фторированных соединений (наличие атома фтора в положении 6-го цикла) с принципиально новым уровнем противомикробной активности и фармакокинетическими свойствами, обеспечивающими высокую биодоступность. Первым из этой группы был норфлоксацин, обладающий активностью относительно грамотрицательных микроорганизмов и воздействующий на инфекцию мочеполовой системы. Дальнейшее совершенствование фторхинолонов привело к выводу на фармацевтический рынок в середине 80-х гг. прошлого века офлоксацина и ципрофлоксацина. В последующем были синтезированы соединения, содержащие дополнительный атом фтора в положении 8-го цикла (ломефлоксацин, спарфлоксацин).

Классификация.

- I поколение: ципрофлоксацин (Ципролет♠), офлоксацин (Таривид♠), ломефлоксацин (Максаквин♠), норфлоксацин (Нолицин♠), пефлоксацин (Абактал♠).
- II поколение (респираторные): левофлоксацин (Таваник♠), спарфлоксацин (Спарфло♠).
- III поколение (респираторно-анаэробные): моксифлоксацин (Авелокс♠).

Механизм действия. Ингибируют ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV, ответственные за процесс укладки хромосомной ДНК в суперспираль вокруг ядерной РНК), нарушают биосинтез ДНК, рост и деление бактерий, вызывают выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель клетки (бактерицидный тип действия). Высокоактивные антибактериальные средства широкого спектра действия.

Побочные эффекты: артропатия, артралгия, миалгия, тендинит, тендовагинит, разрывы сухожилий; кристаллурия, транзиторный нефрит; кардиотоксичность; головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии; сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация; кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз; тошнота, рвота, диарея; псевдомембранозный колит.

Противопоказания: поражение сухожилий, аллергические реакции, возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания.

Особенности отдельных препаратов

Ципрофлоксацин (Ципролет♠)

Препарат широкого спектра действия с высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Прием пищи замедляет всасывание, но не изменяет биодоступность. Проникает в ткани, жидкости и клетки, создавая высокие концентрации в почках, желчном пузыре, печени, легких, слизистой оболочке бронхов и синусов, женских половых органах, моче, мокроте; обнаруживается в предстательной железе, спинномоз-

говой жидкости, слюне, коже, мышцах, костях, проходит через плацентарный барьер. Биодоступность составляет 60–80%. T½ при приеме внутрь — 3,5–5.0 ч. при внутривенном введении — 5–6 ч. Метаболизируется в печени (15–30%) с образованием малоактивных метаболитов (деэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин. оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин). Выводится в основном почками в неизмененном виде и в виде метаболитов, а также с желчью. Чаще других препаратов вызывает псевдомембранозный колит. Назначают внутрь, внутривенно и местно 2 раза в сутки.

Рис. 20.6. 1-Циклопропил-6-фтор-4-оксо-7-пиперазин-1-ил-хинолин-3-карбоновая кислота

Спектр действия. Умеренно активен в отношении грамположительных микроорганизмов в фазе деления, не оказывает влияния на анаэробы. Действует на кишечную палочку (*Escherichia coli*), менингококк (*Neisseria meningitidis*), гонококк (*Neisseria gonorrhoeae*), сальмонеллы (*Salmonella species*), шигеллы (*Shigella species*), клебсиеллы (*Klebsiella species*), протей (*Proteus species*), синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*), гемофильную палочку (*Haemophilus influenzae*), стафилококки (*Staphylococcus species*), а также на хламидии (*Chlamydia species*), легионеллу (*Legionella pneumophila*), бруцеллы (*Brucella species*) и микобактерию туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*).

Показания: инфекции лор-органов (отит, гайморит, синусит, тонзиллит, фарингит), нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония), органов малого таза и мочевыводящей системы (цистит, пиелонефрит, простатит, эндометрит), костной ткани, суставов (остеомиелит, артрит), кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы), органов брюшной полости (бактериальные инфекции ЖКТ, профилактика послеоперационных инфекций при хирургических вмешательствах); инфекционно-воспалительные заболевания глаз (кератит, конъюнктивит, блефарит), комплексная терапия туберкулеза.

Офлоксацин (Таривид*)

Рис. 20.7. (±)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7H-пиридо[1,2,3,-de]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота

Слабее, чем ципрофлоксацин, действует на синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*).

Хорошо проникает в клетки органов и тканей, накапливается в различных секретах органов, хорошо проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, про-

никает в грудное молоко. Проникает в спинномозговую жидкость (14–60%). Биодоступность — более 95%. Метаболизируется в печени (около 5%) с образованием N-оксид офлоксацина и диметилофлоксацина. T½ — 4,5–7,0 ч. Выводится почками — 75–90% (в неизмененном виде). Назначают внутрь, внутривенно, местно 1–2 раза в сутки.

Показания: лечение инфекций дыхательных путей (пневмония, обострение бронхита), ЛОР-органов (синусит, фарингит, отит, трахеит), кожи и мягких тканей, костей и суставов, брюшной полости, органов малого таза, почек и МВП (пиелонефрит, цистит, уретрит), половых органов (гонорея, простатит); комплексная терапия туберкулеза.

Ломефлоксацин (Максаквин♠)

Рис. 20.8. 1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде гидрохлорида или мезилата)

Обладает меньшей противомикробной активностью, чем другие фторхинолоны. Обладает противотуберкулезной активностью, действуя как на вне-, так и внутриклеточно расположенные *Mycobacterium tuberculosis*. Чаще других фторхинолонов вызывает фотосенсибилизацию.

Биодоступность — 95–98%. Хорошо проникает в органы и ткани (дыхательные пути, ЛОР-органы, мягкие ткани, кости, суставы, органы брюшной полости, малого таза), где концентрация в 2–7 раз выше, чем в плазме. Назначают внутрь (1 раз в сутки), местно 2–3 раза в сутки.

Незначительная часть препарата подвергается метаболизму. T½ — 8–9 ч. Выводится почками 70–80% (преимущественно в неизмененном виде, 9% — в виде глюкуронидов, 5% — в виде других метаболитов); с желчью — 20–30%.

Показания: см. «Офлоксацин (Таривид♠)».

Норфлоксацин (Нолицин♠)

Рис. 20.9. 1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде гидрохлорида)

Синтетический пиридонкарбоновый аналог налидиксовой кислоты, является метаболитом пефлоксацина, от которого отличается отсутствием метильной группы при пиперазиновом ядре. Быстро всасывается, биодоступность — 30–40%. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. В отличие от других фторхинолонов, создает высокие концентрации в основном в ЖКТ и мочеполовых путях. Метаболизируется в печени. T½ — 3–4 ч. Выводится в основном почками. Назначают внутрь (2 раза в сутки) и местно (4 раза в сутки).

Показания. Для приема внутрь: острые и хронические инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит), инфекции половых органов (простатит, цервицит, эндометрит, гонорея), ЖКТ (сальмонеллез, шигеллез). Для местного применения: наружный и средний отиты; инфекции глаз (конъюнктивит, кератит, блефарит).

Пефлоксацин (Абактал*)

По активности несколько уступает ципрофлоксацину и офлоксацину. Биодоступность — 90%. Хорошо проникает в ткани организма и биологические жидкости (в том числе в спинномозговую жидкость). Метаболизируется в печени. Выделяется почками и с желчью. Чаще, чем другие фторхинолоны, может вызывать тендиниты. Назначают внутрь, внутривенно 1–2 раза в сутки.

Рис. 20.10. 1-Этил-6-фтор-7-(4-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде мезилата)

Показания: инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, почек и мочевыводящих путей, кишечные инфекции, органов малого таза, гонорея, хламидиоз, мягкий шанкр, инфекции костей, суставов, кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции, сепсис, эндокардит, менингит, менингоэнцефалит.

Левофлоксацин (Таваник*)

Рис. 20.11. (-)-(S)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7H-пиридо [1,2,3-de]1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота гемигидрат

Левовращающий изомер офлоксацина. Является основным представителем «респираторных» фторхинолонов, отличительным свойством которых является более высокая, чем у фторхинолонов I поколения, активность против пневмококка *Streptococcus pneumoniae* (включая пенициллинорезистентные штаммы) и других возбудителей инфекций дыхательных путей — гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*), *Moraxella catarrhalis*, а также микоплазм и хламидий, при сохранении бактерицидного действия на грамотрицательные бактерии. Абсолютная биодоступность. Накапливается в высоких концентрациях в тканях и жидкостях органов дыхания (в больших концентрациях, чем в плазме крови). Практически не метаболизируется, выводится преимущественно в неизменном виде почками и с желчью. T½ — 6–8 ч. Назначают внутрь, внутривенно 1 раз в сутки, местно.

Показания: инфекции верхних и нижних дыхательных путей; мочевыводящих путей; хронический бактериальный простатит; инфекции кожных покровов и мягких тканей; в составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза; профилактика и лечение сибирской язвы. Местно (глазные капли): инфекции глаз; профилактика осложнений после хирургических и лазерных операций на глазу.

Моксифлоксацин (Авелокс*)

Отличается высокой бактерицидной активностью в отношении стрептококков, стафилококков, в том числе MRSA, листерий (*Listeria species*), коринебактерий (*Corynebacterium diphtheriae*), хламидий (*Chlamydia species*), микоплазм

(*Mycoplasma species*), уреаплазм (*Ureaplasma species*) и неспорообразующих анаэробов (в том числе против бактероидов *B. fragilis*) и в меньшей степени — энтерококков (*Enterococcus species*). Обладает выраженной активностью в отношении микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*). Биодоступность составляет 90%. Подвергается биотрансформации, без участия цитохрома P450, путем конъюгации с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками и желчью. T½ составляет 12 ч. Назначают внутрь, внутривенно 1 раз в сутки.

Рис. 20.12. 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-7-[(4aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло [3.4-b]пиридин-6-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде гидрохлорида)

Показания: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (включая инфицированную диабетическую стопу); осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы.

ПРОИЗВОДНЫЕ 5-НИТРОИМИДАЗОЛА (НИТРОИМИДАЗОЛЫ)

Метронидазол (Флагил♠, Трихопол♠), тинидазол (Фазижин♠), орнидазол (Тиберал♠), ниморазол (Наксоджин♠).

ДНК-тропные ЛС с избирательным действием в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы (нитроредуктазы), которые способны восстанавливать нитрогруппу.

Механизм действия. После проникновения в микробную клетку под влиянием клеточных нитроредуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, которые нарушают репликацию ДНК, синтез нуклеиновых кислот и белков, ингибируют процесс клеточного дыхания (бактерицидный тип действия).

Спектр действия. Грамотрицательные и грамположительные анаэробы: бактероиды (включая *Bacteroides fragilis*), клостридии (включая *Clostridium difficile*), фузобактерии (*Fusobacterium species*), пептострептококки (*Peptostreptococcus species*), *Peptococcus niger*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*. Простейшие: *Trichomonas vaginalis*, дизентерийная амеба (*Entamoeba histolytica*), лямблии (*Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis*), лейшмании (*Leishmania species*).

Показания.

- Анаэробные или аэробно-анаэробные инфекции: инфекции нижних дыхательных путей (аспирационная пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого); инфекции ЦНС (менингит, абсцесс мозга); интраабдоминальные, включая инфекции органов малого таза; инфекции полости рта; псевдомембранозный колит; периоперационная профилактика при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах. Протозойные

инфекции: трихомониаз, лямблиоз, балантидиаз, амебная дизентерия и внекишечный амебиаз. Эрадикация *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и ДПК (метронидазол).

- Для местного применения: вагинит, бактериальный вагиноз, себорейная экзема, дерматит.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, анорексия, металлический привкус во рту, боль в эпигастрии; головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, нарушения сна; артралгии, лейкопения, аллергические реакции; дисульфирамоподобные реакции (метронидазол и тинидазол).

Противопоказания: аллергические реакции, беременность (I триместр), период грудного вскармливания.

Метронидазол (Флагил♠, Трихопол♠)

Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, создавая бактерицидные концентрации в слюне, семенной жидкости, влагалищном секрете; проникает через ГЭБ, плацентарный барьеры и в грудное молоко. Биодоступность — более 80% и не зависит от приема пищи. Метаболизируется путем гидроксилирования, окисления боковой цепи и конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием неактивных и активного (2-оксиметронидазол) метаболитов. T½ — 8 ч. Выводится почками 60–80% и с желчью. Назначают внутривенно, внутрь, местно.

Рис. 20.13. 2-Метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

Нитрофурал (Фурацилин♠), нитрофурантоин (Фурадонин♠), фуразидин (Фурагин♠), Фуразолидон♠, нифуроксазид (Энтерофурил♠), нифурател (Макмирор♠).

Нитрофураны уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков.

Назначают внутрь. Не создают высокие концентрации в крови и тканях. Проникают через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко.

Нифуроксазид практически не всасывается из пищеварительного тракта, антибактериальное действие оказывает только в просвете кишечника. Нитрофурантоин, фуразидин, нифурател накапливаются в моче в высоких концентрациях. Фуразолидон плохо всасываются в ЖКТ и создает высокие концентрации в просвете кишечника. Нитрофурал используют преимущественно в качестве антисептика.

Механизм действия. Являясь акцепторами кислорода, нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект.

Спектр действия.

- Активны в отношении грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов

рода *Candida* (*Candida species*). Малочувствительны энтерококки (*Enterococcus species*). Устойчивы синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), большинство штаммов протея (*Proteus species*), серрации (*Serratia species*), провиденции (*Providencia species*), ацинетобактера (*Acinetobacter species*).

- Фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших [лямблий (*Giardia lamblia*), трихомонад (*Trichomonas species*)]; нифурател эффективен в отношении *Helicobacter pylori*.

Показания: острый цистит (нитрофурантоин, фуразидин); профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря (нитрофурантоин, фуразидин); острая инфекционная диарея, энтероколит (нифуроксазид, нифурател); лямблиоз и трихомониаз (нифурател, фуразолидон); язвенная болезнь желудка и ДПК, ассоциированная с *Helicobacter pylori* при резистентности к метронидазолу (нифурател); местно — промывание ран и полостей, лечение и профилактика гнойно-воспалительных процессов (блефарит, конъюнктивит, стоматит, гингивит и др.) (фуразидин, нитрофурал).

Побочные эффекты: тошнота, рвота; транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаз; бронхообструктивный синдром; головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полиневропатии; аллергические реакции.

Противопоказания: тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (нитрофурантоин, фуразидин, фуразолидон), аллергические реакции, беременность — III триместр (нитрофурантоин), период грудного вскармливания.

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

Нитроксолин (5-НОК♠), хлорхинальдол (Хлорхинальдин♠).

Обладают антибактериальной, антипротозойной и противогрибковой активностью.

Механизм действия. Селективно ингибирует синтез бактериальной ДНК, образует комплексы с металлосодержащими ферментами микробной клетки (бактериостатический тип действия). Понижают адгезию уропатогенных штаммов к эпителию МВП.

Спектр действия: кишечная палочка (*Escherichia coli*), сальмонелла (*Salmonella species*), шигелла (*Shigella species*), протей (*Proteus species*) и грибы рода *Candida* (*Candida species*), некоторые виды простейших.

Показания: острый неосложненный цистит (нитроксолин); дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции, амебиаз, лямблиоз, инфекционно-воспалительные заболевания влагалища (хлорхинальдол).

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, парестезии, полиневропатия, миелопатия; тошнота, рвота, потеря аппетита; повышение активности трансаминаз; аллергические реакции (сыпь, зуд). Ощущение зуда и жжения во влагалище (хлорхинальдол).

Противопоказания: заболевания периферической нервной системы, тяжелые заболевания печени, почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

21. АНТИБИОТИКИ

Антибиотики (от др.-греч. *anti* — «против», *bios* — «жизнь») — ЛВ, основу которых составляют химические соединения природного или искусственного происхождения, оказывающие избирательное повреждающее (бактериостатический тип) или губительное (бактерицидный тип) действие на микроорганизмы.

В XIX в. Дж. Листер и французский студент-медик Э. Дюшен использовали плесень для лечения инфекций. В 1908 г. степень бакалавра медицины и золотую медаль в Университете Лондона получил А. Флеминг. Его научные исследования были посвящены антибактериальному действию жидких сред организма (в частности, крови и слез). В 20-е гг. прошлого века А. Флеминг открыл содержащийся в слезной жидкости фермент лизоцим, обладающий антибактериальным действием. В 30-е гг. XX в. А. Флеминг, Э. Чейн и Г. Флори выделили пенициллин, в 1945 г. получили Нобелевскую премию в области медицины и физиологии.

Антибиотики относятся к этиотропным средствам. Для достижения мишеней антибиотики сначала должны проникнуть через поверхностные слои клетки. Главным барьером на пути препарата является клеточная стенка. По характеру ее строения, которое значительно влияет на чувствительность бактерий к противомикробным средствам, бактерии делятся на грамположительные и грамотрицательные. В клеточной стенке грамотрицательных бактерий имеется внешняя мембрана, в силу чего она менее проницаема по сравнению с грамположительными микроорганизмами (рис. 21.1).

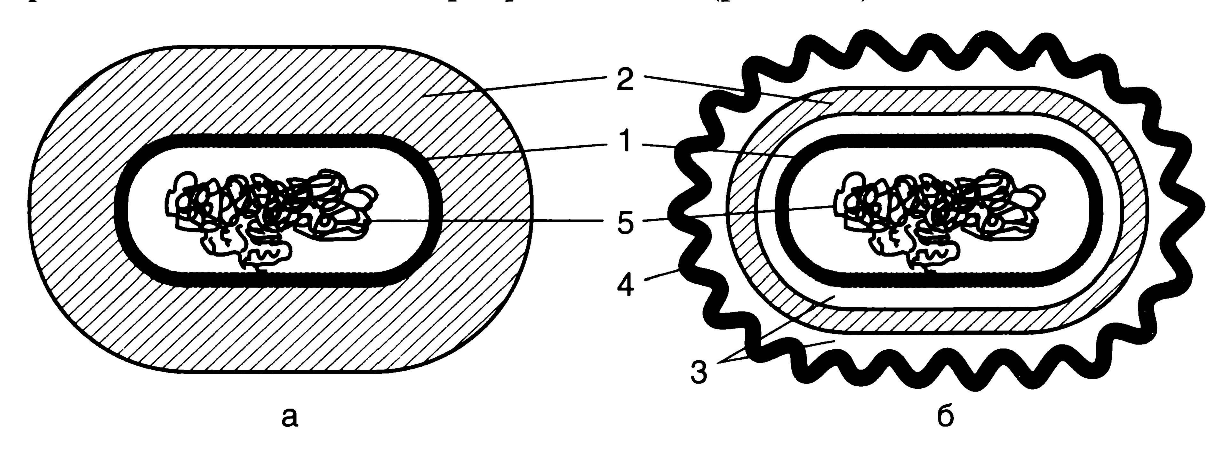


Рис. 21.1. Схематическое строение клеточной стенки грамположительных (а) и грамотрицательных (б) бактерий: 1 — цитоплазматическая мембрана; 2 — пептидогликан; 3 — периплазматическое пространство; 4 — наружная мембрана; 5 — нуклеотид

Мишенями действия антибактериальных средств могут быть ферменты, принимающие участие в биосинтетических процессах бактерий; составные части цитоплазматической мембраны, поддерживающие постоянство внутренней среды клетки; компоненты систем, обеспечивающих перенос информации от ДНК к РНК или вовлеченных в сложные процессы биосинтеза белка. Антибиотики продуцируются актиномицетами (лучистыми грибами), плесне-

выми грибами, а также некоторыми бактериями (например, принадлежащими к роду *Bacillus* и неспороносными из рода *Pseudomonas*).

Группы антибиотиков:

I. По химической структуре.

- β-лактамные (содержащие β-лактамное кольцо): пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.
- Макролиды и азалиды (содержащие макроциклическое лактонное кольцо).
- Тетрациклины (содержащие полифункциональное гидронафтаценовое соединение, состоящее из четырех циклических структур), глицилциклины.
- Аминогликозиды (в молекуле аминосахар, соединенный гликозидной связью с аминоциклическим кольцом).
- Полимиксины (циклические пептиды).
- Гликопептиды (содержащие гликаны и аминокислотные остатки).
- Липогликопептиды (липофильные боковые цепи связаны с гликопептидами).
- Линкозамиды (состоят из пирролидинового кольца, связанного с остатком пиранозы (метилтиолинкозамид) через амидную связь).
- Оксазолидиноны (класс соединений, содержащих в структуре 2-оксазолидон).
- Циклические липопептиды (содержащие 13 аминокислотных остатков).
- Левомицетины (амфениколы, производные диоксиаминофенилпропана).
- Другие: рифампицин (Римпин♠), фузидиевая кислота (Фузидин натрия♠), фосфомицин (Монурал♠) и т.д.

II. По механизму действия.

- Нарушающие синтез клеточной стенки: β-лактамные антибиотики, гликопептиды, фосфомицин.
- Нарушающие функцию цитоплазматической мембраны: полимиксины.
- Нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот: левомицетины, тетрациклины, глицилциклины, линкозамиды, макролиды, азалиды, оксазолидиноны, аминогликозиды, фузидиевая кислота (Фузидин натрия♠), рифампицин.
- Со смешанным механизмом действия: циклические липопептиды, липогликопептиды.

III. По типу действия.

- Бактериостатические: тетрациклины, глицилциклины, амфениколы, макролиды и азалиды, линкозамиды, оксазолидиноны, фузидиевая кислота (Фузидин натрия♠).
- Бактерицидные: β-лактамные антибиотики, гликопептиды, аминогликозиды, циклические липопептиды, липогликопептиды, полимиксины, фосфомицин, рифампицин.

β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Механизм действия. Клеточная стенка бактерий состоит из мукопептида муреина (содержит N-ацетил-глюкозамин, N-ацетил-мурамовую кислоту

и пептидные цепочки). β-лактамные антибиотики имеют сходство с N-ацетилмурамовой кислотой, что препятствует синтезу муреина или нарушает связи между цепями муреина (пептидогликана), и наступает гибель клетки (бактерицидный тип действия) (рис. 21.2). Действуют на стадии образования межпептидных связей. Препараты активны в отношении молодых делящихся клеток.

Связь с пенициллинсвязывающим белком

↓

Угнетение фермента транспептидазы

↓

Не происходит отщепления D-аланина от бокового пентапептида N-ацетилмурамовой кислоты, не образуются поперечные сшивки пептидогликана

↓

Нарушается структура клеточной стенки

↓

Гибель микроорганизма (бактерицидное действие)

Рис. 21.2. Механизм действия β-лактамных антибиотиков

β-лактамазы — бактериальные ферменты, являются основной защитой микроорганизмов против β-лактамных антибиотиков (разрывают β-лактамные кольца) и основной причиной развития резистентности бактерий к антибиотикам, например, для таких возбудителей, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* и др.

В целях преодоления резистентности были получены соединения, ингибирующие β-лактамазы (рис. 21.3):

Клавулановая кислота

Сульбактам

Тазобактам

Авибактам

Рис. 21.3. Ингибиторы β-лактамаз

Пенициллины

Часть препаратов получают из культуральной среды, на которой произрастают определенные штаммы плесневых грибов (*Penicillium*), являющихся продуцентами пенициллина — биосинтетические пенициллины. Путем химической модификации 6-аминопенициллановой кислоты, являющейся структурной основой биосинтетических пенициллинов, создан ряд полусинтетических препаратов (рис. 21.4).

Рис. 21.4. Структура пенициллинов

Классификация.

I. Биосинтетические пенициллины.

- Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка):
  а) непродолжительного действия: бензилпенициллин (Бензилпенициллина натриевая соль♠) (внутривенно, внутримышечно, подкожно), бензилпенициллина калиевая соль℘ (внутримышечно, подкожно);
  б) продолжительного действия (внутримышечно): бензилпенициллин (Бензилпенициллина новокаиновая соль♠), бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1♠), Бициллин-5♠ (бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллин прокаина).
- Для энтерального введения (кислотоустойчивы): Феноксиметилпенициллин♠.

II. Полусинтетические пенициллины.

А. Устойчивые к действию пенициллиназы (антистафилококковые). Изоксазолилпенициллины: оксациллин (Оксациллина натриевая соль♠), Нафциллин♠.

Б. Широкого спектра действия.

- Без антисинегнойной активности: аминопенициллины: Ампициллин♠, амоксициллин (Флемоксин♠, Амосин♠).
- Антисинегнойные пенициллины:
  а) карбоксипенициллины:
    — для парентерального введения: карбенициллин динатриевая соль℘, Тикарциллин♠;
    — для энтерального введения (кислотоустойчивы): карбенициллин инданил натрий℘, Карфециллин♠;
  б) уреидопенициллины (для парентерального введения): Пиперациллин♠, Мезлоциллин♠, Азлоциллин♠.

▸ Ингибиторзащищенные пенициллины.

- Амоксиклав♠ (амоксициллин, клавулановая кислота).
- Уназин♠ (ампициллин, сульбактам).

- Тазоцин♠ (пиперациллин, тазобактам).
- Тиментин♠ (тикарциллин, клавулановая кислота).

В результате сочетания пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз восстанавливается природная активность пенициллинов против большинства стафилококков, неспорообразующих анаэробов, а также расширяется их антибактериальный спектр за счет ряда грамотрицательных бактерий (клебсиелла и др.) с природной устойчивостью к пенициллинам.

Особенности препаратов по группам

Биосинтетические пенициллины

Спектр действия.

- Преимущественно на грамположительные микроорганизмы.
  - Грамположительные кокки: стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу, стрептококки, пневмококки, энтерококки; грамположительные палочки: дифтерии (коринебактерии), сибиреязвенные палочки, листерии, лептоспиры.
  - Грамположительные анаэробы: возбудители газовой гангрены и столбняка (клостридии).
- Грамотрицательные кокки (менингококки, гонококки), бледная спирохета, боррелии.
- Некоторые патогенные грибы (актиномицеты).

Неактивны в отношении гемофильной палочки, представителей семейства *Enterobacteriaceae* (кишечной палочки, клебсиеллы, сальмонеллы, шигеллы), неферментирующих грамотрицательных бактерий (синегнойной палочки, ацинетобактера), палочки Коха, риккетсий, вирусов, простейших.

Бензилпенициллин

Представляет собой одноосновную кислоту. В виде свободной кислоты препарат плохо растворим в воде и нестоек, поэтому в медицинской практике применяется в виде хорошо растворимых солей натрия, калия. Действует кратковременно (3–4 ч). T½ — 30–60 мин. Хорошо проникает во все ткани и жидкости организма, за исключением головного мозга, тканей глаза, серозных и синовиальных оболочек, но в период воспаления проницаемость менингеальных и других оболочек повышается. Проникает через плаценту. Выводится почками в неизмененном виде.

Плохо растворимые соли бензилпенициллина вводят внутримышечно: бензилпенициллин (Бензилпенициллина новокаиновую соль♠) — 2–3 раза в сутки, бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1♠) — 1 раз в 7 или в 14 дней, Бициллин-5♠ (бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллин прокаина) — 1 раз в месяц; медленно всасываются из места введения. Проникновение в жидкости высокое, в ткани — низкое. Через ГЭБ не проникают. Преодолевают плацентарный барьер и проникают в грудное молоко. Выводятся преимущественно почками в неизмененном виде.

Показания: тонзиллит, фарингит, ларингит, средний отит, синусит, внебольничная пневмония, бактериальный эндокардит, раневые инфекции, ин-

фекции кожи, мягких тканей и слизистых оболочек (рожистое воспаление, фурункулез, абсцесс и др.), скарлатина, лептоспироз, сибирская язва, сифилис, профилактика ревматизма.

Феноксиметилпенициллин*

Устойчив в кислой среде. Абсорбция в тонкой кишке — 30–60%, длительно циркулирует в крови, медленно проникает в ткани. Терапевтические концентрации в крови после приема внутрь достигаются через 30 мин и сохраняются 3–6 ч. Метаболизируется в печени. T½ — 30–45 мин. Выводится в неизмененном виде (25%) и в виде метаболитов (35%) почками, около 30% — с желчью.

Показания: инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония), ЛОР-органов (тонзиллит, ларингит, средний отит, синусит), кожи и мягких тканей (абсцесс, флегмона, рожа, контагиозное импетиго, мигрирующая эритема, фурункулез, эризипелоид), скарлатина.

Побочные эффекты.

- Аллергической природы: анафилактический шок (до 10% летальности), кожные высыпания, отек слизистых оболочек, дерматит, лихорадка, артрит, артралгия, поражение почек, эритродермия и др.
- Неаллергической природы: при приеме внутрь – глоссит, стоматит, фарингит, снижение аппетита, сухость во рту, нарушение вкуса, тошнота, рвота, диарея. При внутримышечном введении – болевые ощущения в месте введения, развитие инфильтратов и асептического некроза мышц, при внутривенном — флебит и тромбофлебит.
- При использовании чрезмерно высоких доз натриевой соли возможно нейротоксическое действие (арахноидит, энцефалопатия).

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе на препараты пенициллинового ряда, бронхиальная астма, крапивница, сенная лихорадка и иные аллергические заболевания; эпилепсия (для эндолюмбального введения); гиперкалиемия (для калиевой соли); афтозный стоматит и фарингит.

Полусинтетические пенициллины

Антистафилококковые

Оксациллин (Оксациллина натриевая соль*)

Не инактивируется пенициллиназой и эффективен в отношении штаммов стафилококков, продуцирующих этот фермент. Хорошо проникает в различные ткани и органы. T½ — 30 мин. Время достижения максимальной концентрации после внутримышечного введения — 1–2 ч. Не проникает через ГЭБ. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Выводится почками и с желчью. Назначают 4–6 раз в сутки внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Показания: стафилококковые инфекции (кроме MRSA) — пневмония, эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов.

Побочные эффекты: аллергические реакции; тошнота, рвота, диарея; при внутривенном введении — флебит, тромбофлебит.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе на препараты пенициллинового ряда и аллергические заболевания.

Нафциллин♣

Проникает через ГЭБ, длительность действия — 4–6 ч. Назначают внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Показания: остеомиелит, сепсис, инфекционный эндокардит, инфекции ЦНС, вызванные штаммами стафилококков, продуцирующих β-лактамазы.

Побочные эффекты и противопоказания: см. «Оксациллин».

Аминопенициллины

Ампициллин♣

Кислотоустойчив. Биодоступность низкая, в связи с чем применяется внутримышечно, внутривенно. T½ — 1–2 ч. Плохо проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно почками (70–80%), частично — с желчью, молоком. Назначают с интервалом 4–8 ч.

Имеет более широкий по сравнению с природными пенициллинами спектр действия, главным образом за счет влияния на грамотрицательную микрофлору. По интенсивности действия на грамположительную микрофлору менее активен, чем бензилпенициллин.

Спектр действия:

- грамположительные аэробные бактерии: стафилококки (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу), стрептококки (в том числе энтерококки), листерии;
- грамотрицательные аэробные бактерии: гонококки, менингококки, кишечная палочка, протей, представители рода шигелл, сальмонелл, некоторые штаммы гемофильной палочки.

Показания: инфекции дыхательных путей, ЛОР-органов, МВП, ЖКТ, кожи и мягких тканей, опорно-двигательного аппарата, бактериальный эндокардит.

Побочные эффекты: аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок), боль в месте введения, инфильтраты при внутримышечном введении, тошнота и диарея, дисбактериоз, кандидоз.

Противопоказания: см. «Оксациллин».

Амоксициллин (Флемоксин♣, Амосин♣)

Полусинтетический пенициллин, 4-гидроксильный аналог ампициллина. Биодоступность — 95%, не зависящая от приема пищи. Плохо проникает через ГЭБ. Частично (10–20%) метаболизируется с образованием неактивных метаболитов. T½ — 1,0–1,5 ч. Выводится на 50–70% почками в неизмененном виде, с желчью — 10–20%. В небольшом количестве выделяется с грудным молоком. Назначают внутрь 2–3 раза в сутки.

Спектр действия: грамположительные (стафилококки, за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу; стрептококки; листерии) и грамотрицательные (кишечная палочка, протей, шигелла, сальмонелла, кампилобактерии, гемофильная палочка, коклюшная палочка, лептоспира, *Helicobacter pylori*) микроорганизмы.

Показания: инфекции дыхательных путей, ЛОР-органов, желче- и мочевыводящих путей, инфекции ЖКТ, эндометрит, инфекции кожи и мягких тканей, лептоспироз, листериоз, язвенная болезнь желудка и ДПК, ассоциированная с *Helicobacter pylori*.

Побочные эффекты: аллергические реакции, диспепсия, бессонница, возбуждение, головокружение, дисбактериоз, кандидоз.

Противопоказания: см. «Оксациллин».

Карбоксипенициллины

Карбенициллин♠

Полусинтетическое производное пенициллина. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Биотрансформации в печени подвергается лишь незначительная часть (около 2%). T½ — 1,0–1,5 ч. Экскретируется в основном почками (60–90% в неизмененном виде), создавая высокую концентрацию в моче. Назначают 4–6 раз в сутки внутрь, внутримышечно, внутривенно.

Спектр действия. Активен в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (в том числе синегнойной палочки, гемофильной палочки, некоторых анаэробных бактерий). Не действует на штаммы стафилококков, продуцирующих пенициллиназу.

Показания: заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами (преимущественно синегнойной палочкой) — инфекции моче- и желчевыводящих путей, органов брюшной полости, малого таза, кожи, мягких тканей, костей и суставов, сепсис, эндокардит, раневые инфекции, инфицированные ожоги и др.

Побочные эффекты: аллергические реакции; диспепсические явления, дисбактериоз; лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; в месте введения — тромбофлебит, боль, эритема и/или инфильтрат, гематома.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе на препараты пенициллинового ряда и аллергические заболевания.

Карфециллин♠

Является фениловым эфиром карбенициллина, предназначенным для приема внутрь. Уступает по активности ампициллину в отношении сальмонеллы и шигеллы, в остальном соответствует карбенициллину.

Применяется в основном для лечения инфекций МВП, вызванных синегнойной палочкой и протеем, другие показания к его назначению те же, что у карбенициллина.

Тикарциллин♠

Применяется только парентерально. Антибактериальный спектр близок к карбенициллину, но обладает большей активностью против синегнойной палочки.

Уреидопенициллины

Пиперациллин♠

Относится к пенициллинам с выраженной активностью в отношении синегнойной палочки. Спектр его действия близок к карбенициллину, по ак-

тивности он превосходит карбенициллин и эквивалентен тикарциллину. Легко проходит через гистогематические барьеры и проникает во все ткани и жидкости организма (в том числе кости, предстательную железу, сердце, желчь). T½ — 35–70 мин. Выводится преимущественно почками в неизмененном виде, частично — с желчью. Назначают 2–4 раза в сутки внутривенно, внутримышечно.

Показания: тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящей системы (острый и хронический пиелит, цистит, пиелонефрит, простатит, эпидидимит, уретрит), брюшной полости (перитонит, холангит, эмпиема желчного пузыря, внутрибрюшинные абсцессы); малого таза (эндометрит, абсцессы тазовых органов, сальпингит, аднексит, послеродовые инфекции), нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры); ЛОР-органов; кожи и мягких тканей, костей и суставов; бактериемия, сепсис, эндокардит.

Побочные эффекты: аллергические реакции; головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, парестезия, повышение нервно-мышечной возбудимости и развитие судорог (при внутривенном введении); эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; тошнота, рвота, диарея, холестатический гепатит, увеличение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, дисбактериоз; в месте введения — тромбофлебит, боль, эритема и/или инфильтрат, гематома.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе на препараты пенициллинового ряда и аллергические заболевания, кровотечения, тяжелые заболевания печени.

Мезлоциллин♠, Азлоциллин♠

Пенициллины широкого спектра действия с выраженной антисинегнойной активностью, более эффективны в отношении клебсиеллы, чем карбоксипенициллины. Назначают парентерально.

Показания: инфекции дыхательных путей, МВП, сепсис, перитонит, эндометрит, инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные ожоги и др.

Амоксиклав♠ (амоксициллин, клавулановая кислота)

Комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту. Биодоступность — около 70%. Не проникает через ГЭБ, проникает через плацентарный барьер. Амоксициллин выводится главным образом почками, тогда как клавулановая кислота посредством как почечного, так и внепочечного механизма. T½ — 1 ч. Назначают 2–3 раза в сутки внутрь и внутривенно.

Спектр действия: стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, энтерококки, гонококки, кишечная палочка, протей, клебсиелла, гарднереллы, сальмонеллы, коклюшная палочка и др. Природная устойчивость — у ацинетобактера, цитробактера, легионеллы, морганеллы, синегнойной палочки.

Показания: инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, желче- и мочевыводящих путей, брюшной полости, органов малого таза, кожи, мягких тканей, костей и соединительной ткани.

Уназин♠ (ампициллин, сульбактам)

Комбинация ампициллина и сульбактама. Плохо проникает через ГЭБ. Т½ — около 1 ч. Оба компонента препарата экскретируются преимущественно почками в неизмененном виде. Назначают 2 раза в сутки внутривенно, внутримышечно.

Спектр действия: грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (см. «Ампициллин»), включая пенициллиноустойчивые штаммы. К Уназину♠ резистентны: метициллиноустойчивый золотистый стафилококк, цитробактер, большинство штаммов рода *Enterobacter*, синегнойная палочка, палочка Коха, клостридии, микоплазмы, хламидии.

Показания: инфекции дыхательных путей, ЛОР-органов, МВП, внутрибрюшные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей.

Цефалоспорины

Рис. 21.5. Структура цефалоспоринов

В основе химической структуры — 7-аминоцефалоспорановая кислота. По строению цефалоспорины сходны с пенициллинами (рис. 21.4). Обе группы антибиотиков содержат β-лактамное кольцо, структура пенициллинов включает тиазолидиновое кольцо, а цефалоспоринов — дигидротиазиновое (рис. 21.5).

Основными особенностями цефалоспоринов по сравнению с пенициллинами являются их большая резистентность по отношению к β-лактамазам, но, имея высокую антибактериальную активность, полной устойчивостью к β-лактамазам не обладают. Для повышения устойчивости цефалоспоринов, расширения спектра антибактериального действия, улучшения фармакокинетических параметров были синтезированы их многочисленные полусинтетические производные. Созданы комбинированные препараты, содержащие цефалоспорины в сочетании с ингибиторами разрушающих их ферменты.

Спектр действия широкий, но энтерококки и листерии устойчивы к действию цефалоспоринов всех групп.

Классификация.

- I поколение.
  - Парентеральные (внутримышечно, внутривенно): цефазолин (Цефамезин♠), цефалотин (кефлин℘); пероральные: Цефалексин♠, цефадроксил (Дурацеф♠).
- II поколение.
  - Парентеральные (внутримышечно, внутривенно): цефуроксим (Зинацеф♠), цефамандол (Цефамабол♠); пероральные: Цефаклор♠, цефуроксим (Зиннат♠).
- III поколение.
  - Парентеральные (внутримышечно, внутривенно): цефтриаксон (Роцефин♠), цефотаксим (Цефабол♠, Клафоран♠), цефоперазон (Операз♠, Це-

фобид♠), цефтазидим (Фортум♠), цефтизоксим (Цефзоксим Дж♠). Моксалактам♠ (моксам℘); пероральные: цефиксим (Супракс♠), цефтибутен (цедекс℘).

- IV поколение.
  - Парентеральные (внутримышечно, внутривенно): цефепим (Максипим♠), цефпиром (Цефактив♠).
- V поколение.
  - Парентеральные (внутривенно): цефтаролина фосамил (Зинфоро♠).
- Защищенные цефалоспорины.
  - Сульперазон♠ (цефоперазон, сульбактам) (внутривенно, внутримышечно).
  - Завицефта♠ (цефтазидим, авибактам) (внутривенно).

Цефалоспорины проявляют бактерицидное действие. Механизм действия связан с повреждением клеточной мембраны бактерий (подавление синтеза пептидогликанового слоя), находящихся в стадии размножения (см. выше механизм действия β-лактамных антибиотиков).

Пероральные цефалоспорины применяют по тем же показаниям, что и парентеральные, но, как правило, при среднетяжелом течении инфекции.

Побочные эффекты: аллергические реакции (реже, чем у пенициллинов), перекрестная сенсибилизация с пенициллинами, болезненность и инфильтраты при внутримышечном введении, внутривенном — флебиты, *per os* — диспепсические расстройства, дисбактериоз и суперинфекция (кандидоз), нефротоксичность (препараты I поколения, цефтазадим), гипопротромбинемия, обратимая нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения (цефамандол, цефоперазон, Моксалактам♠), тетурамоподобный эффект (цефоперазон, цефамандол), повышение активности печеночных трансаминаз (цефоперазон), холестаз, псевдохолелитиаз (цефтриаксон).

Противопоказания: аллергические реакции на цефалоспорины, пенициллины в анамнезе.

Особенности препаратов по поколениям

I поколение

Обладают высокой активностью против грамположительных кокков, включая золотистый стафилококк (кроме MRSA), β-гемолитического стрептококка, пневмококка. Стабильны к действию стафилококковой β-лактамазы, но гидролизуются β-лактамазами грамотрицательных бактерий.

Показания: периоперационная антибиотикопрофилактика, инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, инфекции дыхательных путей, мочеполовой системы.

II поколение

Обладают более высокой антибактериальной активностью против грамотрицательных бактерий группы энтеробактерий (кишечная палочка, протей, клебсиелла, и др.), также на гемофильную палочку, гонококки и менингококки. Все препараты этой группы менее активны, чем препараты I поколения по влиянию на грамположительные кокки.

Лучше проникают в большинство тканей по сравнению с препаратами предыдущего поколения.

Показания: инфекции органов дыхания, ЛОР-органов (острый средний отит и синусит), моче- и желчевыводящих путей, кожи и мягких тканей, суставов и костей, органов брюшной полости и малого таза, раневые инфекции.

III поколение

Характеризуется более широким спектром действия, в сравнении с цефалоспоринами I и II поколения, они активнее в отношении грамотрицательных *бактерий и не инактивируются* большинством β-лактамаз, продуцируемых грамотрицательными бактериями. В отношении стафилококков они уступают препаратам I и II поколения (хотя цефотаксим и цефтриаксон превосходят другие цефалоспорины в отношении стрептококков, действуют на многие пенициллинорезистентные штаммы). Ряд препаратов действуют на синегнойную палочку (цефтазидим, цефоперазон). Антианаэробной активностью (бактероиды) обладают цефтизоксим, Моксалактам♠.

Важным свойством цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) является их способность проникать через ГЭБ.

Показания: инфекции дыхательных путей, МВП, органов брюшной полости и малого таза, ЛОР-органов, кожи, мягких тканей, костей и суставов, сепсис, эндокардит, менингит и клещевой боррелиоз, острая гонорея и др.

Сульперазон♠ (цефоперазон, сульбактам)

- За счет сульбактама повышаются стабильность, антибактериальная активность и эффективность антибиотика.
- Хорошо распределяется в различные ткани и жидкости. Проникает через плацентарный барьер. T½ — около 1–1,7 ч. Выводится почками и с желчью. Назначают 2–3 раза в сутки внутривенно, внутримышечно.

Спектр действия. Комбинация сульбактама и цефоперазона активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону, обладает синергизмом в отношении различных микроорганизмов, прежде всего: гемофильной палочки, бактероидов, стафилококков (кроме MRSA), ацинетобактера, энтеробактера, кишечной палочки, протея, клебсиеллы, цитробактера.

Показания: инфекции дыхательных путей, моче- и желчевыводящих путей, органов брюшной полости и малого таза, кожи, костей, суставов, мягких тканей, сепсис.

Завицефта♠ (цефтазидим, авибактам)

- Комбинированный препарат: цефтазидим, авибактам. Цефтазидим — антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении многих грамотрицательных и грамположительных патогенных бактерий.
- Хорошо проникает через плаценту и в грудное молоко. Не подвергается метаболизму. T½ — 2 ч. Выделяется почками в неизмененном виде. Назначают внутривенно 3 раза в сутки.

Показания: осложненные интраабдоминальные инфекции: осложненные инфекции МВП: госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких.

IV поколение

Препараты характеризуются высокой активностью в отношении синегнойной палочки и других грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы), анаэробов (в отличие от других цефалоспоринов I, II и большинства препаратов III поколения) и повышенной по сравнению с препаратами III (но не I) поколения активностью в отношении грамположительной флоры. Подобно цефалоспоринам II и III поколений, они устойчивы к β-лактамазам грамотрицательных бактерий.

Показания: тяжелые инфекции нижних дыхательных путей, МВП, органов брюшной полости, кожи, мягких тканей, сепсис, гинекологические инфекции.

V поколение

Цефтаролина фосамил (Зинфоро♠)

- Проявляет бактерицидную активность в отношении MRSA и пенициллин-нечувствительного *Streptococcus pneumoniae*. А также в спектре — действие на кишечную палочку, гемофильную палочку, клебсиеллу, морганеллу.
- Цефтаролин фосамил является пролекарством и в плазме крови под действием фосфатаз быстро преобразуется в активный цефтаролин. Метаболизм протекает без участия ферментов системы цитохрома P450. T½ — 2,5 ч. Выводится преимущественно почками. Назначают внутривенно 2 раза в сутки.

Показания: осложненные инфекции кожи и мягких тканей, внебольничная пневмония.

Карбапенемы

Являются высокоэффективными ингибиторами синтеза клеточной стенки бактерий и обладают бактерицидным действием (см. выше механизм действия β-лактамных антибиотиков).

Особенности.

- Имеют структурное сходство с другими β-лактамными антибиотиками, но в отличие от них характеризуются высокой устойчивостью к действию β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и более широким спектром активности, включая синегнойную палочку (кроме эртапенема) и неспорообразующие анаэробы.
- Препараты действуют на многие штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивых к цефалоспоринам III–V поколений.
- Применяются только парентерально при среднетяжелых и тяжелых инфекциях различной локализации, включая нозокомиальные, чаще как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии.

Классификация.

- I поколение: имипенем, Тиенам♠ (Гримипенем♠, примаксин℘).
- II поколение: меропенем (Меронем♠), дорипенем (Дорипрекс♠).
- III поколение: эртапенем (Инванз♠), биапенем (Бианем-АФ♠).

Имипенем

Рис. 21.6. (5R,6S)-6-[(1R)-1-Гидроксиэтил]-3-({2-[(иминометил)амино]этил}тио)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота

Производное тиенамицина, полусинтетический препарат. Устойчив к разрушению бактериальной β-лактамазой, что делает его эффективным в отношении многих микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus* (кроме *MRSA*), *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, а также анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* и др.). Разрушается дегидропептидазой-1 проксимальных почечных канальцев, что объясняет низкую концентрацию препарата в моче. Синтезирован ингибитор дегидропептидазы-1 — циластатин. Применяется в сочетании с циластатином.

Тиенам♠ (Гримипенем♠, примаксин℘)

- Тиенам♠ представляет собой комбинацию имипенема с циластатином в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидропептидазы-1, образующейся в почках. Тиенам является высокоэффективным ингибитором синтеза клеточной стенки бактерий и обладает бактерицидным действием (см. выше механизм действия β-лактамных антибиотиков) по отношению к широкому спектру патогенных микроорганизмов, грамположительных и грамотрицательных, как аэробных, так и анаэробных.
- T½ — 1 ч. Выводится преимущественно почками. Назначают внутривенно 4 раза в сутки.

Показания: инфекции нижних дыхательных путей, МВП, интраабдоминальные, гинекологические инфекции, бактериальная септицемия, инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей, инфекционный эндокардит.

Побочные эффекты: эозинофилия; судороги, миоклония, головокружение, сонливость; тромбофлебит; диарея, рвота, тошнота; повышение активности сывороточных трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы; аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе на любые другие β-лактамные антибиотики, выраженная почечная недостаточность.

Меропенем (Меронем♠)

Рис. 21.7. [4R-[3(3S*, 5S*) 4α, 5β, 6β (R*)]]-3-[[5-[(Диметиламино)карбонил]-3-пирролидинил] тио]-6-(1-гидроксиэтил)-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0.]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты тригидрат

- По многим характеристикам близок к тиенаму, но устойчив к дегидропептидазе-1. Отличия от тиенама по спектру действия: более активен в отношении грамотрицательной микрофлоры, менее активен против стафилококков и стрептококков, не действует на энтерококки.
- Метаболизируется в печени. T½ — 1,5 ч. Хорошо проникает через гистогематические барьеры. Выводится в основном почками. Назначают внутривенно 2–3 раза в сутки.

Показания: инфекции нижних дыхательных путей, МВП, органов брюшной полости, кожи, мягких тканей, гинекологические инфекции, сепсис, менингит, в том числе нозокомиальные тяжелые инфекции, вызванные полирезистентными штаммами микроорганизмов. Эмпирическая терапия пациентов с фебрильной нейтропенией.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина в сыворотке крови; тромбоцитоз; аллергические реакции; тромбофлебит.

Противопоказания: см. «Тиенам».

Дорипенем (Дорипрекс♠)

Рис. 21.8. (4R,5S,6S)-6-(1-Гидроксиэтил)-4-метил-7-оксо-3-(((5S)-5-((сульфамоиламино)метил) пирролидин-3-ил)тио)-1 -азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота

- Обладает выраженной активностью в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. По сравнению с ти-

енамом и меропенемом в 2–4 раза активнее в отношении синегнойной палочки.

- Метаболизируется под действием изоферментов цитохрома Р450. Выводится почками. Назначают внутривенно 3 раза в сутки.

Показания: внутрибольничная пневмония, осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыделительной системы.

Побочные эффекты и противопоказания: см. «Меропенем».

Эртапенем (Инванз*)

Рис. 21.9. (4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-[(3-Карбоксифенил)карбамоил]пирролидин-3-ил]сульфанил-6-(1-гидроксиэтил)-4-метил-7-оксо -1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота

- Обладает активностью в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Не активен в отношении синегнойной палочки.
- Его основным преимуществом является возможность применения 1 раз в сутки внутримышечно, внутривенно. Основной метаболит представляет собой производное с незамкнутым кольцом, образующееся при гидролизе β-лактамного кольца. T½ — 4 ч. Выводится почками.

Показания: внебольничная пневмония, инфекции МВП, кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, бактериальная септицемия.

Побочные эффекты и противопоказания: см. «Меропенем».

В 2021 г. в РФ зарегистрирован новый карбапенем — биапенем. Оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра аэробных грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий, включая *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивую к имипенему, меропенему, цефтазидиму, офлоксацину, гентамицину и *Bacteroides fragilis*.

Показания: пневмония, инфекции мочевыводящей системы (осложненный цистит, пиелонефрит), перитонит, хронические респираторные заболевания.

Противопоказания: аллергические реакции к препаратам группы карбапенемов и к любому антибактериальному средству, имеющему β-лактамную структуру в анамнезе; детский возраст (до 18 лет).

Монобактамы

Азтреонам (Азактам♠)

Моноциклический β-лактамный антибиотик. Структурно отличается от других β-лактамных антибиотиков: ядром молекулы является α-метил-3-амино-моно-бактамная кислота. Подавляет синтез клеточной стенки, действует бактерицидно (см. выше механизм действия β-лактамных антибиотиков).

Через ГЭБ проникает плохо. Проходит через плаценту, в низких концентрациях проникает в грудное молоко. Незначительно (менее 6% от введенной дозы) метаболизируется в печени. T½ — 1,7 ч (в интервале 1,5–2,0 ч). Выводится преимущественно почками. Назначают 2–3 раза в сутки внутримышечно, внутривенно.

Рис. 21.10. [2S-[2α,3β(Z)]]-2-[[[1-(2-Амино-4-тиазолил)-2-[(2-метил-4-оксо-1-сульфо-3-азетидинил)амино]-2-оксоэтилиден]амино]окси]-2-метилпропановая кислота

Спектр действия: грамотрицательные микроорганизмы (кишечная палочка, сальмонелла, шигелла, протей, гемофильная и синегнойная палочки, менингококк, гонококк, цитробактер, энтеробактер, серрация). Высокоустойчив к β-лактамазам (в том числе пенициллиназам и цефалоспориназам) грамотрицательных бактерий.

Показания: сепсис, перитонит, нозокомиальные пневмонии, инфекции МВП, инфекции кожи, мягких тканей, гинекологические инфекции.

Побочные эффекты: аллергические реакции; тошнота, диарея; лейкопения, тромбоцитопения; повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия; головная боль, головокружение; при внутривенном введении — флебит, при внутимышечном — болезненность в месте введения.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции в анамнезе на любые другие β-лактамные антибиотики.

МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

Группа антибиотиков (природных и полусинтетических), основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-, 15- (азалиды) и 16-членные (рис. 21.11).

Рис. 21.11. Строение ядра макролидов на примере эритромицина

Классификация.

I. Природные.

- 14-членные: эритромицин (эритран℘)*.
- 16-членные: спирамицин (Ровамицин♠)**, джозамицин (Вильпрафен♠)**, мидекамицин (Макропен♠)**.

II. Полусинтетические.

- 14-членные: кларитромицин (Клацид♠)**, рокситромицин (Рулид♠)**.
- 15-членные (азалиды) — азитромицин (Сумамед♠)**.

* Старое поколение.

** Новое поколение.

Механизм действия. Нарушают синтез белка на рибосомах микробной клетки путем обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом (не влияют на синтез нуклеиновых кислот), угнетают фермент пептидтранслоказу (бактериостатический тип действия) (рис. 21.12).

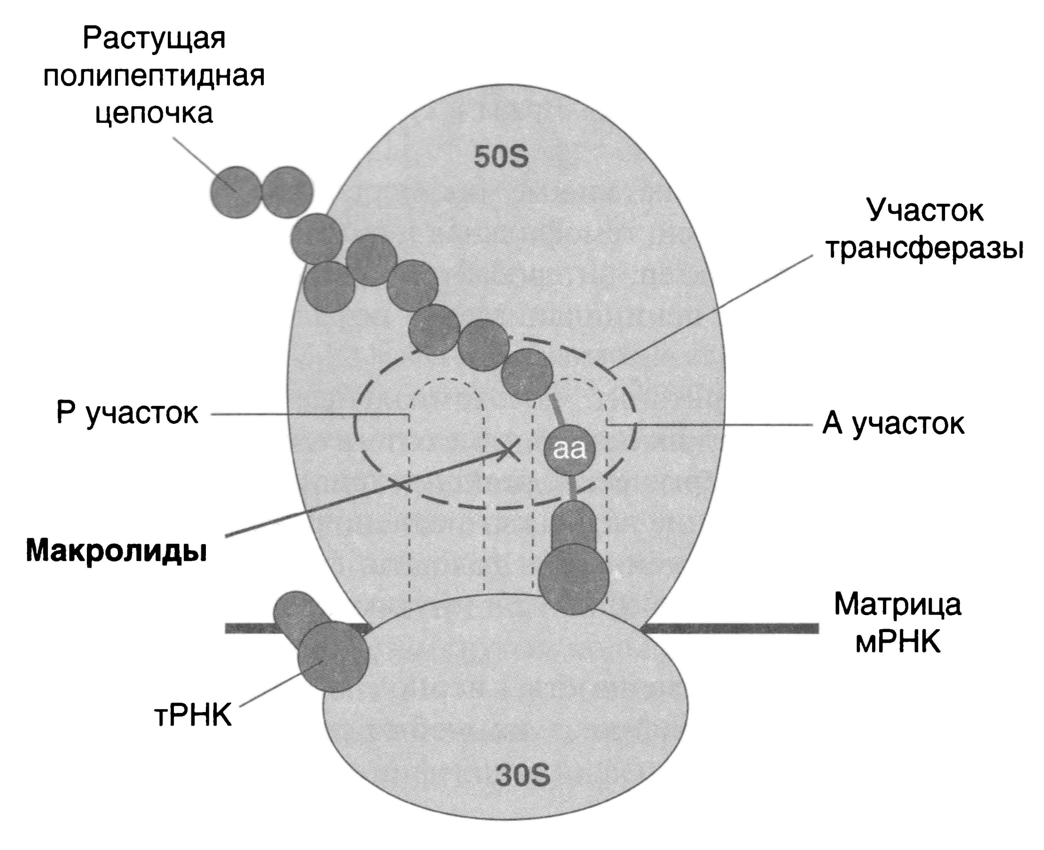


Рис. 21.12. Механизм действия макролидов и азалидов: блокируют транслоказу, нарушают продвижение мРНК по рибосоме — от акцепторного участка (А) к пептидному (Р)

В высоких концентрациях они могут действовать бактерицидно на β-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии. Относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных тканях и органах, особенно при воспалении. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, хорошо — через плаценту, проникают в грудное молоко.

Являются ингибиторами цитохрома P450, выводятся с желчью и почками. Назначают внутрь и парентерально, отсутствует перекрестная аллергия с β-лактамными антибиотиками. Обладают противовоспалительным действием (подавляют диапедез активированных липополисахаридами бактерий лейкоцитов и трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов в инфекционный очаг).

Эритромицин (эритран®)

Быстро развивается устойчивость микроорганизмов, антибиотик резерва.

Спектр действия. Наиболее чувствительны грамположительные кокки [стафилококки (за исключением *MRSA*), стрептококки, в том числе пневмококки]; дифтерийная, сибиреязвенная палочки; патогенные спирохеты; грамотрицательные кокки; риккетсии, хламидии, микоплазмы, легионеллы.

Показания.

- Инфекции у пациентов с аллергией на пенициллины (тонзиллофарингит, скарлатина, профилактика ревматической лихорадки), внебольничная пневмония, ородентальные инфекции (периодонтит и др.), инфекции кожи и мягких тканей, хламидиоз, микоплазмоз, легионеллез — внутрь, внутривенно.
- Глазные инфекции, угревая сыпь — местно в виде мази.

Препараты нового поколения.

Спектр действия: высокая активность против грамположительных кокков [β-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*), пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), за исключением *MRSA*]; действуют на внутриклеточно расположенные микроорганизмы: хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, легионеллы; возбудителей коклюша, дифтерии; моракселлу, кампилобактерии, листерии, *Helicobacter pylori*, атипичные микобактерии (*Micobacterium avium intracellulare*), некоторые простейшие.

Кларитромицин по сравнению с другими макролидами более активен против *Helicobacter pylori*, атипичных микобактерий, стафилококков и стрептококков, спирамицин — в отношении некоторых простейших, азитромицин превосходит все другие макролиды по активности в отношении гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) и грамотрицательных кокков.

Особенности. Пища не влияет на биодоступность, хорошо всасываются из ЖКТ, выводятся почками, создают в крови, тканях и внутри клеток длительно сохраняющуюся высокую концентрацию, что позволяет сократить количество введений в сутки (до 1—2 раз), длительно задерживаются в иммунокомпетентных клетках в течение 8—12 сут после завершения 3—5-дневных курсов приема внутрь в стандартной дозе (постантибиотический эффект).

Показания: инфекции верхних и нижних дыхательных путей (тонзиллофарингит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), эрадикация *Helicobacter pylori* (кларитромицин), легионеллез, ородентальные инфекции (периодонтит, периостит), инфекции кожи и мяг-

ких тканей, токсоплазмоз (спирамицин), криптоспоридиоз (спирамицин, рокситромицин). профилактика и лечение микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у больных ВИЧ (кларитромицин, азитромицин).

Побочные эффекты: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, которые могут проявляться желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью, болью в животе, тошнотой, рвотой; кардиотоксичность (удлинение интервала *QT*) (эритромицин, спирамицин, кларитромицин, рокситромицин, азитромицин), флебит и тромбофлебит при внутривенном введении, вызванные местнораздражающим действием; головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, беременность (эритромицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин), период грудного вскармливания (эритромицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин), аллергические реакции в анамнезе.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Группа антибиотиков, относящихся к классу поликетидов, структурную основу которых составляют четыре конденсированных 6-членных цикла (рис. 21.13).

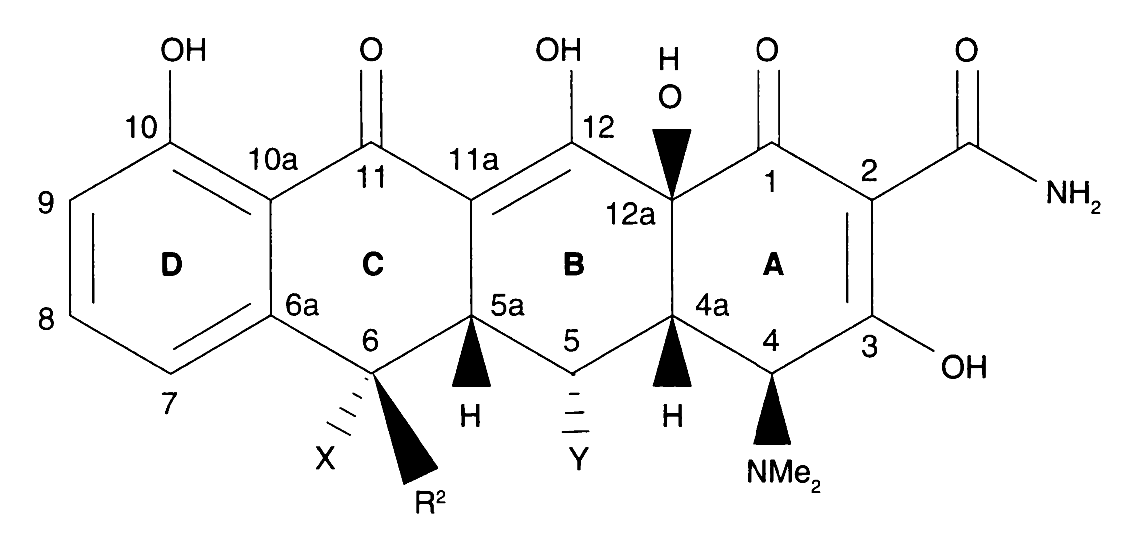


Рис. 21.13. Структура тетрациклинов

Классификация.

I. Биосинтетические (природные).

- Тетрациклин (десхлорбиомицин℘), окситетрациклина дигидрат℘ (тетран℘).

II. Полусинтетические.

- Доксициклин (Юнидокс Солютаб♠, Вибрамицин♠).
- Метациклин (Рондомицин♠).

Механизм действия. Угнетают синтез белка, связываясь с 30S-субъединицей бактериальных рибосом (бактериостатический тип действия) (рис. 21.14).

Способны образовывать хелатные комплексы с ионами металлов (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe, Al^{3+} и др.).

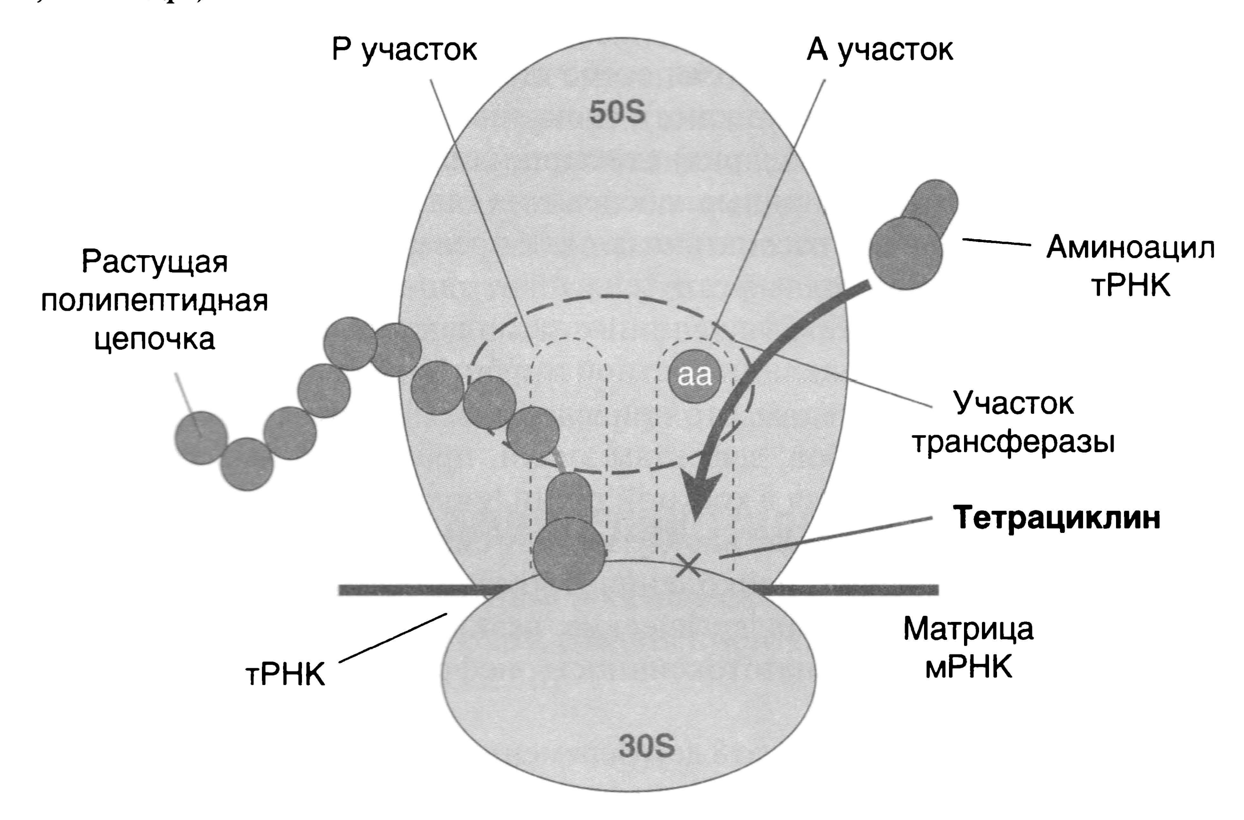


Рис. 21.14. Механизм действия тетрациклинов: блокируют акцепторный участок (А), нарушают присоединение аминоацил-тРНК к 30S-субъединице рибосом

Спектр действия: грамположительные кокки (в настоящее время отмечается высокая устойчивость пневмококков, стрептококков и большинства стафилококков); грамположительные палочки (листерии, возбудители сибирской язвы); грамотрицательные бактерии (кампилобактеры, бруцеллы, гемофилы, холерный вибрион, возбудители чумы, туляремии); анаэробы (клостридии, кроме *Clostridium difficile*; фузобактерии); спирохеты, риккетсии, хламидии, микоплазмы; актиномицеты; *Helicobacter pylori* (тетрациклин); малярийный плазмодий, боррелии.

Особенности.

- Широкий спектр действия, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий, перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам группы.
- Высокая токсичность. Хорошо проникают в ткани и жидкости организма, плохо проникают через ГЭБ, хорошо — через плацентарный барьер. Выводятся с желчью и почками.
- Применяют местно (мази), внутрь и внутривенно капельно.

В настоящее время в связи с появлением большого количества резистентных к тетрациклинам микроорганизмов и многочисленными нежелательными реакциями, которые свойственны только этим препаратам, их применение ограничено.

Показания: инфекции, передаваемые половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз) (доксициклин); инфекции желчевыводящих и МВП,

ородентальные инфекции — периодонтит (доксициклин), иерсиниоз (доксициклин); эрадикация *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и ДПК (тетрациклин в сочетании с другими антибиотиками); сифилис (при аллергии к β-лактамам); риккетсиозы; особо опасные инфекции (чума, холера, бруцеллез, туляремия) (доксициклин); зоонозные инфекции (болезнь Лайма, лептоспироз, тропическая малярия) (доксициклин); трахома, конъюнктивит, блефарит и другие инфекционные заболевания глаз (местно — тетрациклин). Кроме того, доксициклин рассматривают как препарат резерва при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей.

Побочные эффекты: образуя хелатные комплексы с ионами Ca^{2+}, откладываются в зоне кальцификации костной и зубной эмали, нарушают образование костной и зубной ткани, что приводит к замедлению линейного роста костей, дисколорации зубов, дефектам эмали, проникают через плацентарный барьер и откладываются в костной ткани плода, вызывая задержку роста и развития (тератогенное действие), угнетают синтез белка (антианаболическое действие), диспепсии, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая и апластическая анемия, аллергические реакции (фотосенсибилизация), дисбактериоз, кандидоз, гепатотоксичность, нефротоксичность, тромбофлебит (внутривенно).

Противопоказания: возраст до 8 лет, беременность, период грудного вскармливания, выраженные почечная и/или печеночная недостаточность, аллергические реакции в анамнезе.

Глицилциклины

Тигециклин (Тигацил®)

Рис. 21.15. (4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(Терт-бутиламино)ацетамидо]-4,7-бис(диметиламино)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидро-3,10,12,12a-тетрагидрокси-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид

- Структурно сходен с тетрациклинами. Не проникает через ГЭБ.
- Менее 20% подвергается метаболизму. Выводится почками и с желчью. Назначают 2 раза в сутки внутривенно.

Механизм действия. Ингибирует трансляцию белка у бактерий за счет связывания с 30S-субъединицей рибосомы и блокирования проникновения молекул аминоацил-транспортной РНК на А-сайт рибосомы, что препятствует включению аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи (бактериостатический тип действия).

Спектр действия: грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, включая MRSA и энтерококки. Бактерицидное действие отмечено в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*. Резистентность у ацинетобактера, синегнойной палочки, морганеллы, протея.

Показания: осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции, внебольничная пневмония.

Побочные эффекты: увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение протромбинового времени, анемия, тромбоцитопения: головокружение, головная боль; флебит, тромбофлебит; тошнота, рвота, диарея, боль в животе; повышение активности АСТ, АЛТ, гипербилирубинемия; аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе на тетрациклины.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Группа антибиотиков, общим в химическом строении которых является наличие в молекуле аминосахара, соединенного гликозидной связью с аминоциклическим кольцом (рис. 21.16)

Рис. 21.16. Глюкозамин в структуре аминогликозидов

Классификация.

- I поколение: стрептомицин (Стрептомицина сульфат♠), канамицин (умекан℘), неомицин (Неомицина сульфат♠, колимицин℘).
- II поколение: гентамицин (Гентамицина сульфат♠, Гарамицин♠), фрамицетин (Изофра♠).
- III поколение: амикацин (Амикацина сульфат♠, микацин℘), тобрамицин (тобрацин℘, Тобрекс♠), сизомицина сульфат℘ (экстрамицин℘), нетилмицин (Нетромицин♠).

Механизм действия. Проникая через цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки и связываясь с 30S-субъединицей бактериальных рибосом, нарушают синтез белка бактериальной клетки (рис. 21.17). В более высоких концентрациях нарушает функцию цитоплазматических мембран (бактерицидный тип действия (дозозависимый)).

Для развития антибактериального эффекта необходимо проникновение аминогликозидов внутрь бактерии. Этот процесс может нарушаться в анаэробной среде или при уменьшении pH, а назначение антибиотиков, нарушающих синтез клеточной стенки, наоборот, усиливает антибактериальный эффект аминогликозидов.

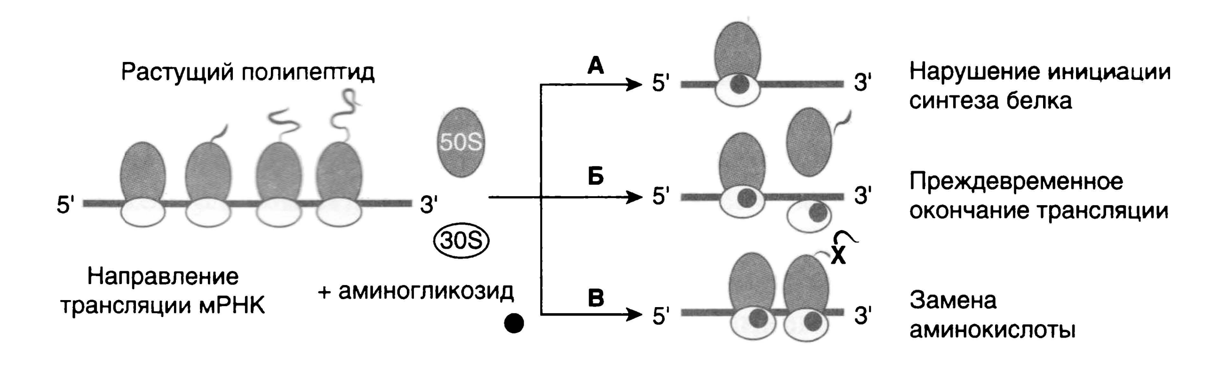


Рис. 21.17. Механизм действия аминогликозидов: фиксация рибосом на мРНК, субъединицы рибосом отходят от мРНК до завершения синтеза белка, нарушают узнавание кодона мРНК антикодоном тРНК, синтезируются аномальные белки

Особенности.

- Широкий спектр действия.
- Плохо всасываются из ЖКТ, плохо проникают в ЦНС и ткани глаза.
- Хорошее распределение во внеклеточной жидкости, проникновение в полости и серозные жидкости организма.
- Применяют внутримышечно, внутривенно, ингаляционно (тобрамицин), интраназально (фрамицетин), внутрь (канамицин, неомицин), местно (неомицин в составе комбинированных средств, тобрамицин).
- Высокая частота побочных эффектов.

Спектр действия.

- I поколение — наиболее активны в отношении микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) (стрептомицин, канамицин); возбудителей особо опасных инфекций: чумы, туляремии, бруцеллеза (стрептомицин); грамположительных (стафилококки, за исключением *MRSA*, пневмококки) и грамотрицательных (кишечная палочка, палочка дизентерии, протей) бактерий (неомицин).
- II и III поколение — стафилококки, кроме *MRSA*; аэробные грамотрицательные микроорганизмы (III поколение наиболее активно): представители семейства *Enterobacteriaceae* [кишечная палочка (*E. coli*), протей (*Proteus*), клебсиелла (*Klebsiella*), энтеробактер (*Enterobacter*), серрация (*Serratia*)]; неферментирующие грамотрицательные палочки [синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), ацинетобактер (*Acinetobacter*)]; амикацин высокоактивен против атипичных микобактерий (*Mycobacterium avium*).

Показания.

- I поколение: микобактериальные инфекции (туберкулез), чума, туляремия, бруцеллез; местно — неомицин при инфицированных экземе, язве, ожогах и отморожениях I и II степени и др.
- II и III поколения: нозокомиальная пневмония, сепсис, перитонит, бактериальный эндокардит, осложненные инфекции МВП, менингит, вызванный устойчивыми к β-лактамным антибиотикам грамотрицательными бактериями, блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, кератит, иридоциклит (местно — тобрамицин), ринит, ринофарингит, синусит

[местно — фрамицетин, Полидекса* (дексаметазон, неомицин, полимиксин B)], туберкулез (амикацин — резервный препарат).

Побочные эффекты: ототоксичность, вестибулярные расстройства (тошнота, рвота, головокружение), нефротоксичность, нарушение передачи нервного импульса (курареподобное действие), вследствие торможения высвобождения ионов Ca^{2-}, в результате чего происходит ослабление дыхания.

Противопоказания: неврит слухового нерва, миастения, хроническая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 14 лет, аллергические реакции в анамнезе.

Комбинированные препараты с аминогликозидами

Банеоцин* (бацитрацин, неомицин) (мазь, порошок): инфекции кожи и мягких тканей.

Полидекса* (дексаметазон, неомицин, полимиксин B) (спрей): инфекции ЛОР-органов.

Полижинакс* (неомицин, нистатин, полимиксин B) (вагинальные капсулы): бактериальные и грибковые инфекции женских половых органов.

Тобрадекс* (Дексаметазон, тобрамицин) (глазная мазь): инфекции глаз.

ЛЕВОМИЦЕТИНЫ (АМФЕНИКОЛЫ)

Производные диоксиаминофенилпропана (рис. 21.18).

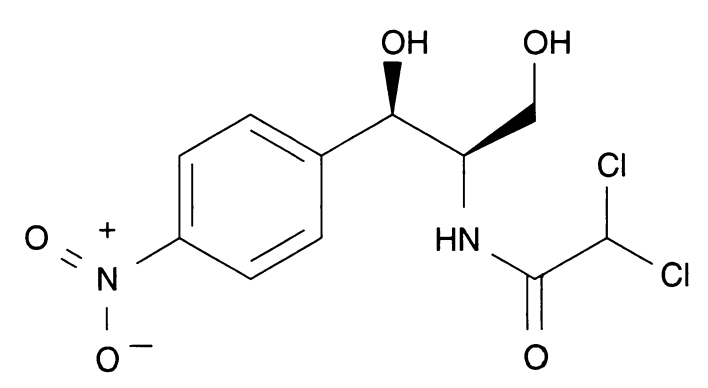


Рис 21.18. Структура хлорамфеникола

Классификация.

I. Биосинтетические: хлорамфеникол (Левомицетин*) — внутрь, местно [входит в состав Левомеколя* (диоксометилтетрагидропиримидин, хлорамфеникол)], левомицетина сукцинат℘ (хлорицид C℘) — внутривенно, внутримышечно, подкожно; левомицетина стеарат℘ (эулевомицетин℘) — внутрь.

II. Полусинтетические: D,L-хлорамфеникол (Синтомицин*) — свечи, мазь.

Механизм действия. Обратимо фиксируются на 50S-субъединице рибосом микроорганизмов, ингибируют фермент пептидилтрансферазу, нарушают включение аминокислот в полипептиды и синтез белка микроорганизмов (бактериостатический тип действия) (рис. 21.19).

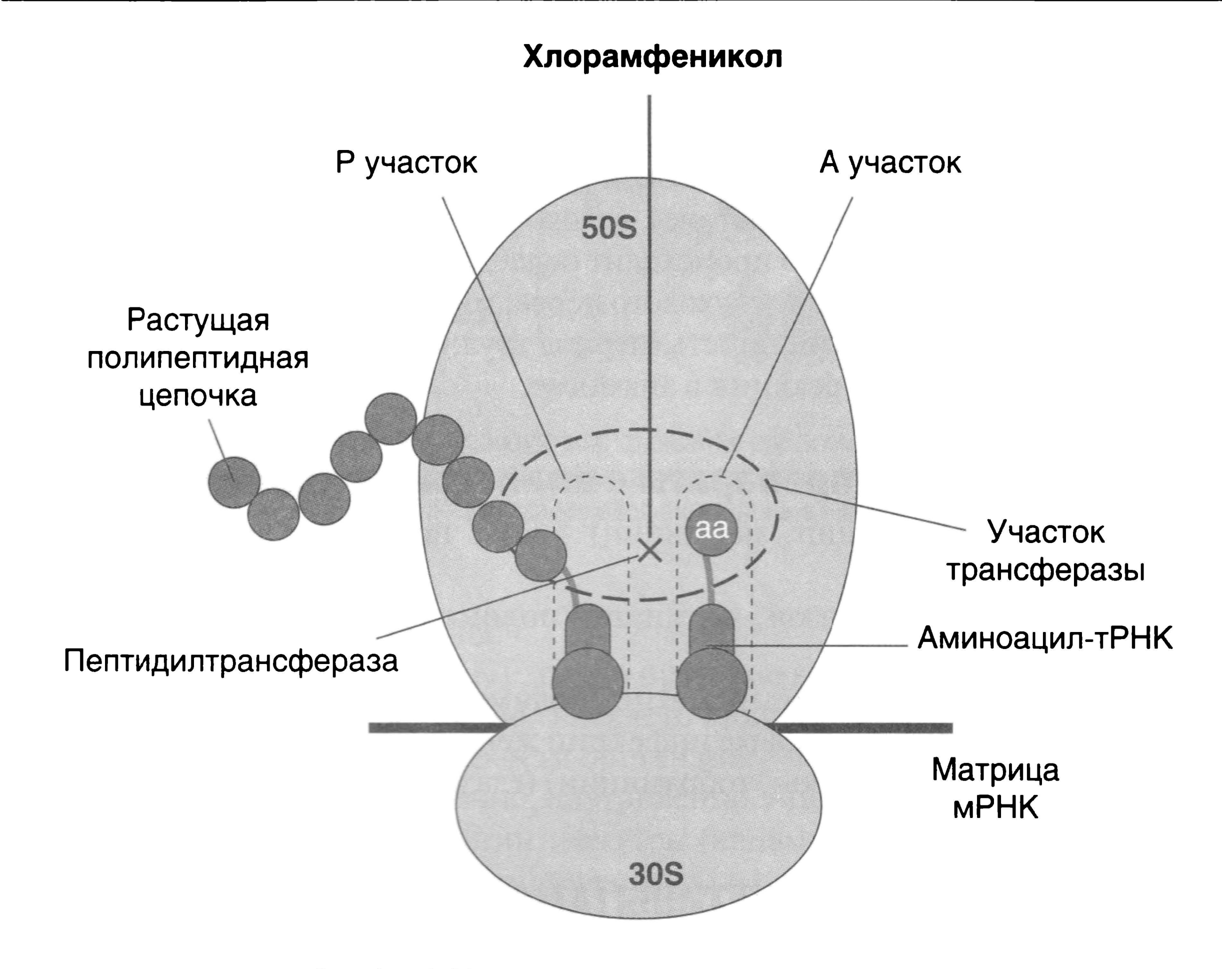


Рис. 21.19. Механизм действия хлорамфеникола

Особенности.

- Широкий спектр активности. На пневмококк, менингококк и гемофильную палочку действуют бактерицидно, на другую чувствительную микрофлору — бактериостатически.
- Применение ограничено из-за тяжелых нежелательных реакций (в первую очередь, гематологических) и вторичной резистентности многих возбудителей.
- Хорошо всасываются из ЖКТ. Проникают через ГЭБ, гематоофтальмический барьер, создают высокие концентрации в ткани мозга, бронхиальном секрете, желчи.
- Биодоступность — 80%. Метаболизируются в печени. В кишечнике под действием бактерий гидролизуются с образованием неактивных метаболитов. Выводятся в основном почками. Назначают 3–4 раза в сутки.

Спектр действия: грамположительные кокки [стрептококки, включая пневмококки (кроме пенициллинорезистентных), стафилококки (многие штаммы устойчивы), энтерококки]; грамотрицательные кокки — менингококки, гонококки, моракселла; грамотрицательные палочки — гемофильная (включая ампициллинорезистентные штаммы), кишечная; сальмонеллы, шигеллы, бруцеллы, иерсинии, риккетсии, анаэробы — клостридии, анаэробные кокки, бактероиды.

Показания: бактериальный менингит, абсцесс мозга, интраабдоминальные и инфекции малого таза, генерализованные формы сальмонеллеза, брюшной тиф, риккетсиоз, газовая гангрена, сепсис.

Широко используют местно для профилактики и лечения инфекционных и воспалительных заболеваний глаз и гнойных ран.

Учитывая высокую частоту и опасность нежелательных реакций, при всех приведенных показаниях левомицетины рассматривают как резервный антибиотик.

Побочные эффекты (не характерны для местного применения).

- Гематологические:

  а) обратимые: ретикулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения;

  б) необратимые: апластическая анемия.
- Дисбактериоз, кандидомикоз, гиповитаминоз витаминов группы В.
- Нейротоксичность (в высоких дозах — нарушение сознания): психоз, галлюцинации. Снижение остроты зрения и слуха.
- Гепатотоксичность, диспепсия.
- Синдром «серого младенца» (серый коллапс) – отравление неметаболизированным левомицетином. Нарушается работа сердечно-сосудистой системы (коллапс, цианоз), возникает гипотермия и нарушение ритма дыхания. Меры помощи: антидота нет, заменное переливание крови.

Противопоказания: угнетение кроветворения, псориаз, экзема, беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции в анамнезе, для приема внутрь — дети младше 3 лет и с массой тела менее 20 кг; для парентерального применения — детский возраст до 4 недель.

ЛИНКОЗАМИДЫ

Линкомицин Клиндамицин

Рис. 21.20 Структурные формулы линкозамидов

Классификация.

I. Природные: линкомицина гидрохлорид (линкоцин℘).

II. Полусинтетические: клиндамицин (Далацин♣).

Механизм действия. Ингибируют синтез белка на рибосомах, обратимо связываются с 50S-субъединицей рибосом и ингибируют в пептидном участке (P) пептидилтрансферазу (бактериостатический тип действия) (рис. 21.21). Бактерицидный тип может проявиться при высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов.

Спектр действия: стафилококки (кроме *MRSA*), стрептококки, анаэробы (*Bacteroides fragilis* и др.). Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших: токсоплазм, пневмоцист, малярийного плазмодия.

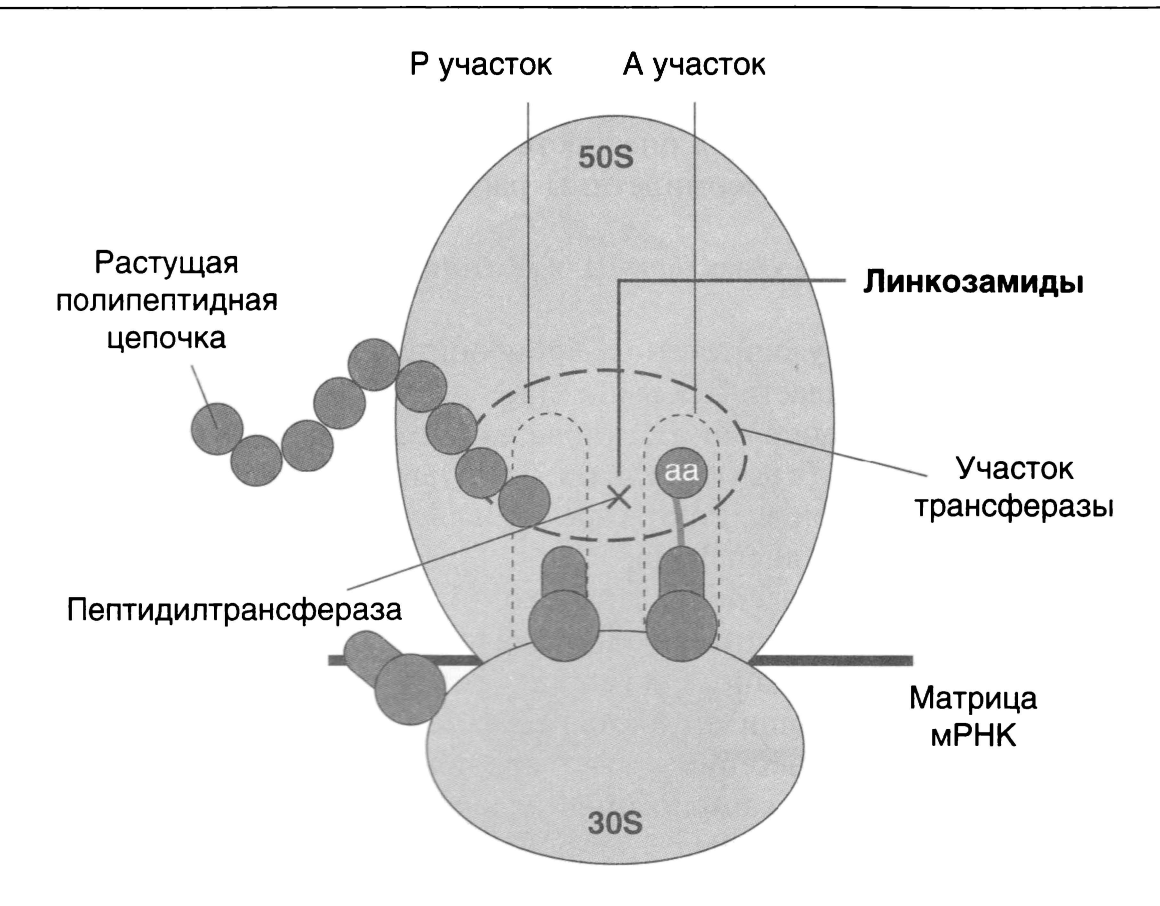


Рис. 21.21. Механизм действия линкозамидов

Особенности: высокая биодоступность (пища не влияет на всасывание), клиндамицин лучше всасывается из ЖКТ, хорошо проникают в органы и ткани (высокие концентрации достигаются в бронхолегочном отделяемом, костях, желчи), через плаценту и в грудное молоко, плохо — через ГЭБ. Выводятся почками и с желчью, назначают 3–4 раза в сутки внутрь, внутримышечно, внутривенно, местно.

Показания: инфекции костей и суставов (остеомиелит, инфицирование протезированного сустава); инфекции нижних отделов дыхательных путей — аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры; инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу; интраабдоминальные инфекции — перитонит, абсцессы; инфекции органов малого таза — эндометрит, аднексит, сальпингоофорит, негонорейный абсцесс маточных труб и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции; хлорохинорезистентная тропическая малярия и токсоплазмоз (клиндамицин).

Побочные эффекты: псевдомембранозный колит, коллапс при внутривенном введении (клиндамицин), нервно-мышечный блок, гепатотоксичность (желтуха), нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, болезненность в месте внутримышечной инъекции, при внутривенном введении — тромбофлебит, аллергические реакции.

Противопоказания: заболевания ЖКТ в анамнезе — неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибиотиков; терминальная почечная или печеночная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания; аллергические реакции в анамнезе.

ГЛИКОПЕПТИДЫ

Группа антибиотиков, содержащих углеводные фрагменты (гликаны), ковалентно связанные с боковыми цепями аминокислотных остатков, составляющих пептид.

Ванкомицин

Тейкопланин

Рис. 21.22. Структурные формулы гликопептидов

Классификация. Природные: ванкомицин (Ванкорус♠) — внутривенно капельно 3–4 раза в сутки, внутрь; Тейкопланин♠ — внутривенно капельно. внутримышечно 1–2 раза в сутки.

Механизм действия. Ингибируют синтез клеточных стенок у чувствительных микроорганизмов, блокируя синтез пептидогликанов. Они связываются с аминокислотами клеточной стенки, предотвращая добавление к пептидогликанам новых единиц. В частности, они связываются с ацил-D-аланил-D-аланином в пептидогликане (бактерицидный тип действия). В отношении энтерококков, некоторых стрептококков действуют бактериостатически.

Спектр действия: активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов, таких как стафилококки (включая *MRSA*), стрептококки (включая штаммы, резистентные к пенициллину), энтерококки, пептострептококки, листерии, коринебактерии, клостридии.

Показания: инфекции костей и суставов (в том числе остеомиелит), инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого), инфекции кожи и мягких тканей, инфекционный эндокардит, менингит, сепсис, перитонит при перитонеальном диализе, фебрильная нейтропения (при неэффективности стартовой терапии), периоперационная антибиотикопрофилактика; внутрь — псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*.

Побочные эффекты: нефротоксичность, ототоксичность (понижение слуха, вестибулярные нарушения), покраснение лица и верхней части туловища (синдром «красного человека»), гематологические реакции (обратимая лейкопения, тромбоцитопения), транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, местные реакции (боль, жжение в месте введения, флебит), аллергические реакции, диспепсия.

Противопоказания: неврит слухового нерва, почечная недостаточность, I триместр беременности, период грудного вскармливания, аллергические реакции в анамнезе.

ЛИПОГЛИКОПЕПТИДЫ

Группа полусинтетических антибиотиков, липофильные боковые цепи которых связаны с гликопептидами.

Телаванцин (Вибатив♠), далбаванцин (Ксидалба♠), оритаванцин℘

Механизм действия.

- Связываясь с концевым дипептидом, входящим в состав предшественника пептидогликана — основного компонента клеточной стенки микроорганизмов, препараты блокируют последние стадии синтеза пептидогликана.
- Липофильная боковая цепь липогликопептидов взаимодействует с бислоем липидной мембраны бактериальной клетки, что приводит к деполяризации бактериальной мембраны и к нарушению ее целостности (бактерицидный тип действия) (рис. 21.26).

Рис. 21.23. Телаванцин

Рис. 21.24. Далбаванцин

Рис. 21.25. Оритаванцин

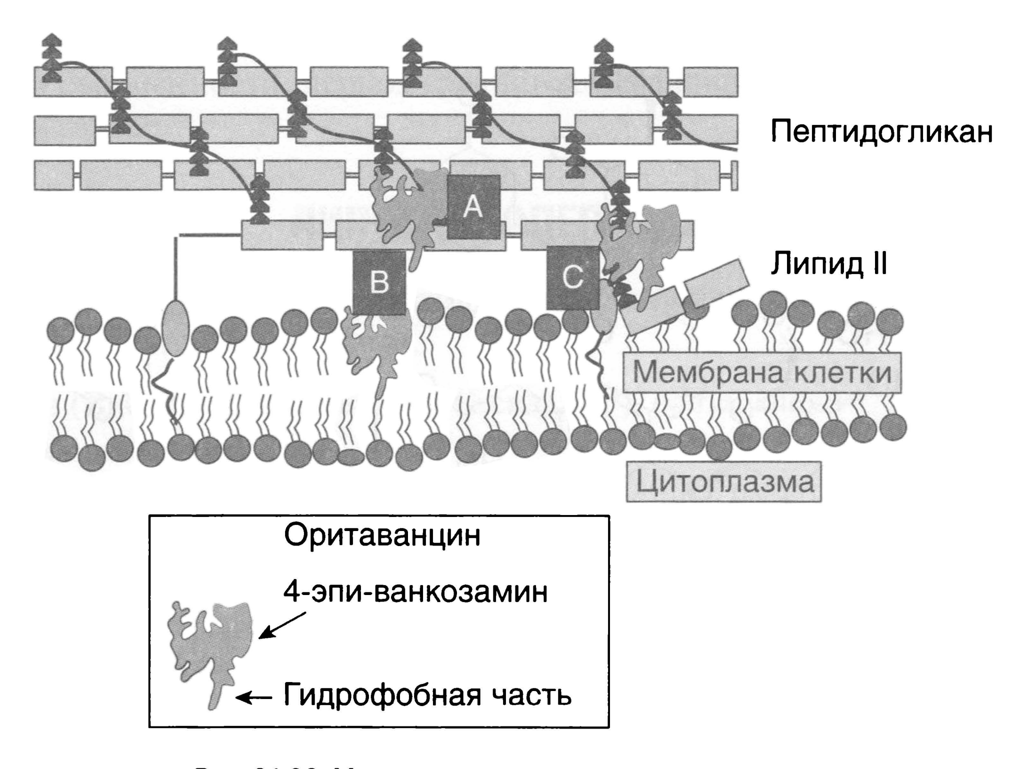


Рис. 21.26. Механизм действия липогликопептидов

Спектр действия: стафилококки, включая *MRSA*, стрептококки, энтерококки; оритаванцин℗ активен в отношении устойчивых к ванкомицину штаммов энтерококков; далбаванцин и телаванцин не имеют такой активности; телаванцин — один из наиболее активных в отношении клостридий (*Clostridium spp.*).

Показания.

- Телаванцин используется при осложненных инфекциях кожи, внутрибольничной и бактериальной пневмонии, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких, вызванной чувствительными штаммами золотистого стафилококка (внутривенно 1 раз в сутки).
- Далбаванцин и оритаванцин℗ используются для лечения осложненных инфекций кожи и подкожной клетчатки (внутривенно 1–2 раза в сутки).

Побочные эффекты: бессонница, головная боль, головокружение, дисгевзия (расстройство вкуса), тошнота, рвота, нарушение стула, повышение активности АЛТ, АСТ, острая почечная недостаточность, грибковые инфекции, аллергические реакции.

Противопоказания: острая почечная недостаточность, детский возраст (до 18 лет), беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции в анамнезе.

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛИПОПЕПТИДЫ

Даптомицин (Кубицин♠)

Рис. 21.27. N-Деканоил-L-триптофил-L-аспарагинил-L-аспартил-L-треонилглицил-L-орнитил-L-аспартил-D-аланил-L-аспартилглицил-D-серил-трео-3-метил-L-глютамил-3-антранилоял-L-аланин[егр]1-лактон

- Плохо проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.
- Выводится почками и с желчью. Назначают внутривенно 1 раз в сутки.

Механизм действия. Молекула представляет собой циклический липопептид, состоящий из 13 аминокислотных остатков, имеющий гидрофильное ядро и гидрофобный хвост. Гидрофобный хвост посредством кальцийзависимого механизма необратимо связывается с клеточной мембраной грамположительных бактерий. Формируется канал, приводящий к быстрой деполяризации клеточной мембраны из-за выхода K^+ и, возможно, других ионов, содержащихся в цитоплазме, что приводит к ингибированию синтеза белка, ДНК и РНК. В результате грубого нарушения процессов синтеза макромолекул наступает гибель бактериальной клетки (бактерицидный тип действия).

Спектр действия: высокая активность в отношении грамположительных возбудителей, включая чувствительные и полирезистентные стафилококки (в том числе MRSA) и энтерококки.

Показания (внутривенно): осложненные инфекции кожи и мягких тканей (раневые инфекции, подкожные абсцессы); бактериемия, вызванная золотистым стафилококком; инфекционный эндокардит.

Побочные эффекты: грибковые инфекции; анемия; лабильность АД; тревога, бессонница, головокружение, головная боль; диспепсии, повышение активности креатинфосфокиназы, АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы; аллергические реакции.

Противопоказание: аллергические реакции в анамнезе.

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Линезолид (Зивокс♠)

Рис. 21.28. (S)-N-({3-[3-Фторо-4-(морфонил-4-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил}метил) ацетамид

Проникает через ГЭБ. Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов — гидроксиэтилглицина и аминоэтоксиуксусной кислоты. T½ — 5–7 ч. Выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40%), аминоэтоксиуксусной кислоты (10%) и в неизмененном виде (30–35%). С желчью выводится в виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоэтоксиуксусной кислоты (3%). Назначают 2 раза в сутки внутрь, внутривенно.

Механизм действия. Селективно ингибирует синтез белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами предотвращает образование функционального инициирующего комплекса 70S, который является важным

компонентом процесса трансляции при синтезе белка (бактериостатический тип действия).

Спектр действия: аэробные грамположительные бактерии (в том числе *MRSA*) и анаэробные микроорганизмы.

Показания: внебольничная, госпитальная пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium* и *MRSA*.

Побочные эффекты: обратимая анемия, тромбоцитопения, лейкопения; извращение вкуса, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, метеоризм, изменение показателей общего билирубина, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза; головная боль; кандидоз; аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции в анамнезе.

ПОЛИМИКСИНЫ

Группа антибиотиков, представленных сложными органическими соединениями, основой которых является циклический полипептид.

Классификация.

- Полимиксин М — внутрь, местно.
- Полимиксин В (Вилимиксин*) — внутривенно, внутримышечно.
- Полимиксин Е℘ (Колистин*) — ингаляционно.

Рис. 21.29. Полимиксин В

Механизм действия. Нарушают целостность цитоплазматической мембраны, компоненты цитоплазмы бактериальной клетки выходят наружу, происходит лизис бактериальной клетки (бактерицидный тип действия).

Особенности.

- Не всасываются в ЖКТ, при парентеральном введении плохо проникают через тканевые барьеры, не проходят через ГЭБ, создают низкие концентрации в плевральной и синовиальной жидкости. Быстро инактивируются в присутствии гноя.
- Выводятся почками и с желчью, устойчивость развивается медленно.

Рис. 21.30. Полимиксин Е

Спектр действия. Обладают активностью преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов, особенно синегнойной палочки и ацинетобактера.

Показания: тяжелые инфекции, вызываемые синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), ацинетобактером (*Acinetobacter baumani*) или грамотрицательными множественными устойчивыми возбудителями; сепсис; местное лечение синегнойной инфекции при инфицированных ранах, ожогах, отите (полимиксин М).

Побочные эффекты (для парентеральных форм выпуска): нефро- и нейротоксическое действие, в редких случаях — блокада нервно-мышечной проводимости, при внутримышечном введении — инфильтраты, при внутривенном — флебиты, диспепсии, суперинфекция, аллергические реакции.

Противопоказания: почечная недостаточность, миастения, ботулизм, беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции в анамнезе; для наружного применения — перфорация барабанной перепонки.

РИФАМИЦИНЫ

Рифампицин (Римпин♠)

- Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, противотуберкулезное ЛС 1-го ряда. Поликетид относится к химическому классу соединений гетероциклической структуры. Прием пищи уменьшает абсорбцию препарата.

Рис. 21.31. (7S,11S,12R,13S,14R,15R,16R,17S,18S)-2,15,17,27,29-Пентагидрокси-11-метокси-3,7,12,14,16.18.22-гептаметил-26-[(E)-N-(4-метилпиперазин-1-ил)карбоксимидоил]-6,23-диоксо-8,30-диокса-24-азатетрацикло[23.3.1.14,7.05,28]триаконта-1,3,5(28),9,19,21,25(29),26-октаен-13-ил ацетат

Через ГЭБ проникает плохо. Проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — 25-0-деацетилрифампицина. Является индуктором микросомальных ферментов печени. Выводится с желчью и почками, небольшое количество слезными, слюнными и потовыми железами, с мокротой и другими биологическими жидкостями, окрашивая их в оранжево-красный цвет. Назначают 2—3 раза в сутки внутрь, внутривенно, внутримышечно, местно (ушные капли).

Механизм действия. Нарушает синтез РНК в бактериальной клетке — связывается с β-субъединицей ДНК-зависимой РНК-полимеразы, препятствуя ее присоединению к ДНК, и ингибирует транскрипцию РНК (бактерицидный тип действия). Активен в отношении внутри- и внеклеточных микроорганизмов.

Спектр действия: микобактерии туберкулеза, грамположительные кокки — стафилококки, гемолитические стрептококки, пневмококки. В высоких концентрациях активен в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов.

Показания: туберкулез всех форм и локализаций в составе комбинированной терапии, лепра, инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами (в случаях резистентности к другим антибиотикам и в составе комбинированной противомикробной терапии).

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, анорексия, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит, повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, лейкопения, дисменорея, головная боль, аллергические реакции.

Противопоказания: инфекционный гепатит, хроническая почечная недостаточность, сердечно-легочная недостаточность II—III степени, беременность, период кормления грудью.

22. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Противогрибковые средства (антимикотики) — ЛС, применяемые для профилактики и лечения микозов.

В 1954 г. была обнаружена противогрибковая активность у известного с конца 40-х гг. XX в. полиенового антибиотика нистатина. Высокоэффективным противогрибковым средством оказался антибиотик гризеофульвин, который был впервые выделен в 1939 г. и использовался при грибковых заболеваниях растений. В медицинскую практику был внедрен в 1958 г. Для лечения глубоких (висцеральных) микозов начали применять другой полиеновый антибиотик — амфотерицин В (был получен в очищенном виде в 1956 г.). В конце XX в. были синтезированы и внедрены в практику производные имидазола — клотримазол (1969 г.), миконазол, кетоконазол (1978 г.), итраконазол (1980 г.), флуконазол (1982 г.), тербинафин (1983 г.) и др. За последние десятилетия микозы стали важной клинической проблемой.

Клеточная стенка грибов на 90% состоит из углеводов: хитина, глюканов, маннанов. Цитоплазматическая мембрана грибов богата стеролами в отличие от других биологических мембран (эргостерол) (рис. 22.1).

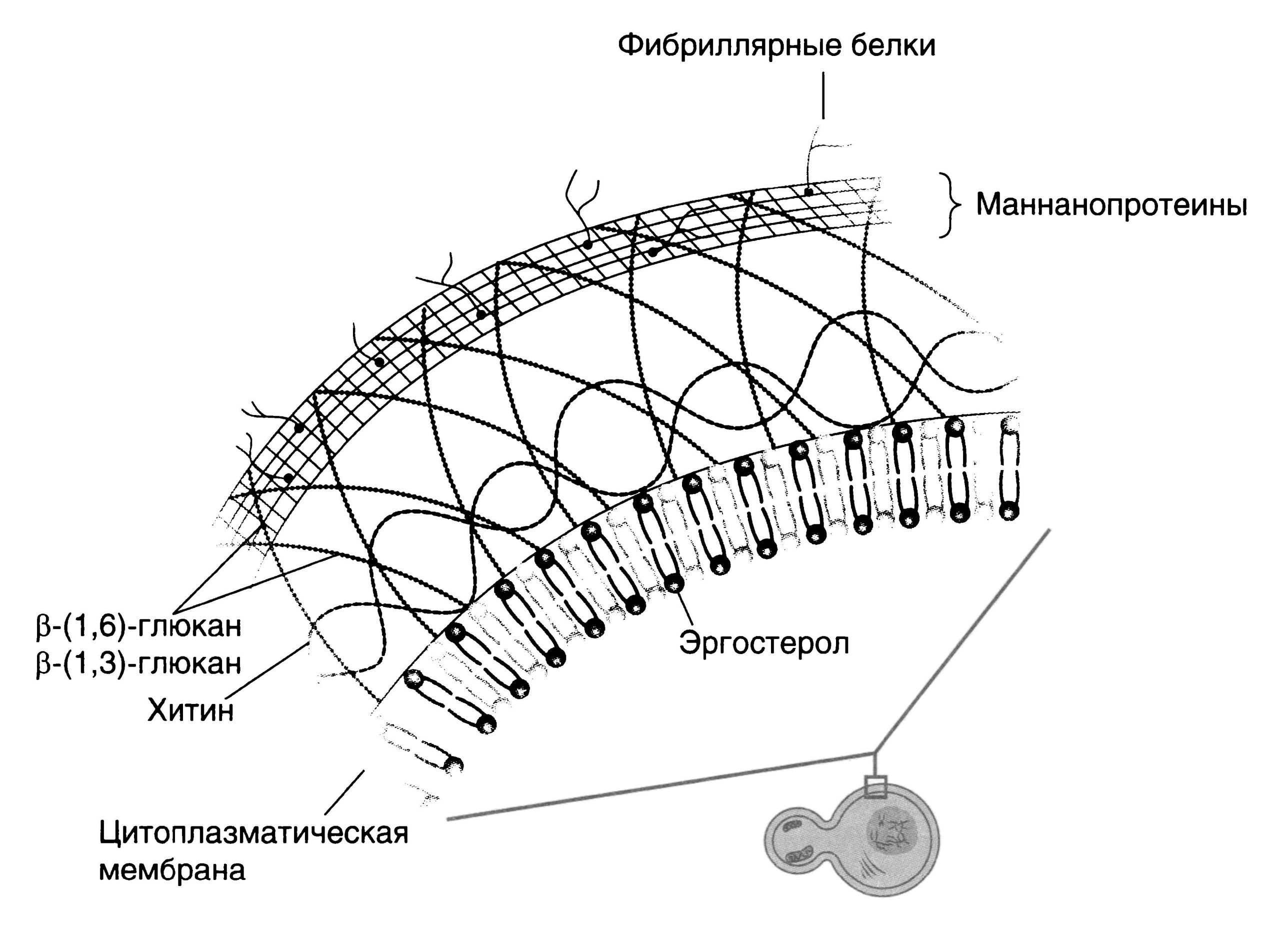


Рис. 22.1. Ультраструктура клеточной стенки грибов

Состав клеточной стенки.

1. Маннанопротеины β-(1,6)-глюкан, β-(1,3)-глюкан.
2. Хитин.

Двойной слой липидов цитоплазматической мембраны.

1. Эргостерол (синтезируется из сквалена).
2. β-(1,3)-глюкан-синтетаза (синтез β-глюканов).

Виды грибковых заболеваний

Системные (глубокие) микозы поражают внутренние органы и ЦНС: кокцидиоидомикоз, криптококкоз, гистоплазмоз, бластомикоз и др.

Поверхностные микозы (дерматомикозы) поражают кожу, ногти, волосы. вызываются дерматофитами: трихофития, микроспория, эпидермофития и др.

Кандидомикозы (возбудитель *Candida albicans*) чаще поражают слизистые оболочки пищеварительного тракта, бронхов, половых органов.

В редких случаях при выраженном иммунодефиците может возникнуть грибковая септицемия.

Лечение заболеваний, вызываемых патогенными грибами, в последние годы осуществляется рядом ЛС, различных по происхождению (природные или синтетические), механизму действия, показаниям к применению (местные или системные инфекции) и способам использования (наружно, внутрь, парентерально).

Классификация.

По химической структуре.

I. Противогрибковые антибиотики.

1. Полиеновые антибиотики.
   - Нистатин♠.
   - Леворин♠.
   - Натамицин (Примацин♠, Экофуцин♠, Примацин♠).
   - Микогептин♠.
   - Амфотерицин В [липидный комплекс] (Амфолип♠).
2. Препараты других групп.
   - Гризеофульвин♠.

II. Синтетические средства.

1. Азолы.

   А. Производные имидазола.
   - Клотримазол (Кандид♠, Кандизол♠).
   - Миконазол (Гинезол♠, Дактарин♠).
   - Кетоконазол (Фунгавис♠, Низорал♠).

   В. Производные триазола.
   - Флуконазол (Дифлюкан♠, Микосист♠, Флюкостат♠).
   - Итраконазол (Итразол♠, Румикоз♠, Ирунин♠).
   - Вориконазол (Вифенд♠).
2. Производные нитрофенола.
   - Хлорнитрофенол (Нитрофунгин♠).

3. Аллиламины (производные N-метилнафталина).
   - Тербинафин (Ламизил♠, Бинафин♠, Тербизил♠).
   - Нафтифин (Экзодерил♠, Микодерил♠).
4. Эхинокандины.
   - Каспофунгин (Кансидас♠, Максканд♠), микафунгин (Микамин♠).
5. Препараты других групп.
   - Аморолфин (Лоцерил♠).
   - Циклопирокс♠.

По основным показаниям к применению.

I. Средства, применяемые для лечения заболеваний, вызываемых патогенными грибами.
   1. При системных или глубоких микозах (кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз, бластомикоз).
      - Антибиотики — амфотерицин В [липосомальный], Микогептин♠.
      - Производные триазола — Итраконазол♠, Флуконазол♠.
      - Производные имидазола — Кетоконазол♠.
   2. При эпидермомикозах (дерматомикозах).
      - Антибиотики — Гризеофульвин♠.
      - Производные аллиламина — Тербинафин♠, Нафтифин♠.
      - Производные триазола — Итраконазол♠, Флуконазол♠.
      - Производные имидазола — Кетоконазол♠, Клотримазол♠, Миконазол♠.
      - Производные нитрофенола — Хлорнитрофенол♠.

II. Средства, применяемые для лечения заболеваний, вызываемых условно-патогенными грибами (например, при кандидамикозе).
   - Антибиотики — Нистатин♠, амфотерицин В [липосомальный].
   - Производные триазола — Флуконазол♠, Итраконазол♠.
   - Производные имидазола — Миконазол♠, Клотримазол♠, Кетоконазол♠.
   - Эхинокандины — Каспофунгин♠, Микафунгин♠.

По механизму действия.

I. Средства, нарушающие структуру и функцию цитоплазматической мембраны клеток грибов.
   1. Ингибиторы синтеза эргостерина (эргостерола).
      - Триазолы — Итраконазол♠, Флуконазол♠.
      - Имидазолы — Кетоконазол♠, Миконазол♠, Клотримазол♠.
      - Аллиламины — Тербинафин♠, Кафтифин♠ (Экзодерил♠).
   2. Вещества, связывающиеся с эргостерином и образующие поры в цитоплазматической мембране.
      - Антибиотики (полиеновые антибиотики) — амфотерицин В [липосомальный], Нистатин♠.

II. Ингибиторы синтеза клеточной стенки грибов (блок синтеза β-глюканов).
   - Эхинокандины — Каспофунгин♠, Микафунгин♠.

III. Ингибиторы митоза грибов.
   - Гризеофульвин♠.

IV. Ингибиторы синтеза ДНК грибов.
   - Флуцитозин♠.

Противогрибковые антибиотики

Полиеновые — являются продуктами жизнедеятельности актиномицетов (лучистых грибов). Вещества сложного химического строения, содержащие полиненасыщенное макроциклическое лактонное кольцо. Множественные двойные (диеновые) связи в структуре молекулы полиенов объясняют не только название этой группы препаратов, но и механизм действия. В зависимости от концентрации могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие. Практически не всасываются из ЖКТ и при местном применении. Плохо проходят через ГЭБ.

Механизм действия. Ненасыщенные двойные связи в молекуле антибиотика присоединяют эргостерол (основной компонент клеточной мембраны гриба), так как обладают сродством к стерольным элементам, нарушают проницаемость грибковой клетки, изменяют ее цитоскелет (в оболочке образуются гидрофильные поры). Данные процессы приводят к «ионному буму»: потере K^+ и других низкомолекулярных соединений клеток и к гибели грибковой клетки. Поскольку в биомембранах макроорганизма эргостерол отсутствует, полиеновые антибиотики не обладают специфической токсичностью для человека.

Спектр действия.

- При системном применении (амфотерицин B [липосомальный], микогептин) чувствительны *Candida spp.* (среди *C. lusitaniae* встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus spp.* (*A. terreus* может быть устойчивым), *Cryptococcus neoformans* (криптококкоз), возбудители мукомикоза (*Mucor spp., Rhizopus spp.* и др.), *Sporothrix schenckii* (споротрихоз), возбудители эндемичных микозов (*Blastomyces dermatitidis*) (бластомикоз), *Histoplasma capsulatum* (гистоплазмоз), *Coccidioides immitis* (кокцидиоидомикоз), *Paracoccidioides brasiliensis* (паракокцидиоидомикоз).
- На *Candida spp.* действуют преимущественно нистатин, натамицин.

Особенности отдельных препаратов

Нистатин♣

Рис. 22.2. (1S,3R,4R,7R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E, 25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-Амино-3,6-дидезокси-β-L-маннопиранозил)окси]-1,3,4,7,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диоксабицикло [33.3.1]нонатриаконта-19,21,25,27,29,31-гексаен-36-карбоновая кислота

- Продукт жизнедеятельности гриба *Streptomyces noursei*. Тип действия — фунгицидный или фунгистатический. После приема внутрь плохо всасывается. При местном применении не поступает в системный кровоток. Не кумулирует.
- Метаболизируется в печени. Выводится с желчью. Назначают внутрь, местно.

Показания: кандидоз слизистых оболочек (полости рта и т.д.), половых органов, кожи, ЖКТ.

Побочные эффекты (при приеме внутрь): тошнота, рвота, диарея, повышение температуры тела, аллергические реакции.

Противопоказания: печеночная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аллергические реакции, беременность.

Амфотерицин В [липосомальный] (Амфолип♠)

Рис. 22.3. N-(1-Дезокси-D-фруктоз-1-ил) -N-метил-, метиловый эфир, L-аспартат

- Продуцируется *Streptomyces nodosum*. Тип действия — фунгицидный или фунгистатический. Практически не всасывается из ЖКТ. Не проникает через ГЭБ, проходит через плацентарный барьер. Кумулирует.
- Метаболизируется в печени. Т½ — 15 дней. Выводится медленно (почками). Назначают внутривенно, интратекально, ингаляционно, местно.

Показания: системные микозы — кандидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, криптококкоз, кокцидиомикоз, бластомикоз, легочные микозы (актиномикоз).

Побочные эффекты: нефротоксичность (гипокалиемия, гипомагниемия), гематотоксичность, лихорадка, диспепсия, флебиты, аллергические реакции.

Противопоказания: выраженные нарушения функций печени и почек, заболевания кроветворной системы, аллергические реакции, беременность, период грудного вскармливания.

Микогептин♠

- Продукт жизнедеятельности актиномицета *Streptoverticillium mycoheptinicum*. Всасывается из ЖКТ не полностью.

- Метаболизируется в печени. Выводится почками. Назначают внутрь, местно.

Рис. 22.4. 7-Дигидро-5-дегидрокандидин

Показания: висцеральные микозы (кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз, аспергиллез, кандидоз, бластомикоз, споротрихоз, фикомикоз, хромомикоз); межпальцевая эрозия, хейлит, поражения складок кожи и наружных половых органов.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, нефротоксичность, аллергические реакции.

Противопоказания: печеночная и/или почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и ДПК, раневая, мокнущая поверхность (мазь), аллергические реакции, беременность, период грудного вскармливания.

Гризеофульвин (Фульцин*)

- Антибиотик, продуцируемый плесневым грибом *Penicillium nigricans* (*griseofulvum*). Из ЖКТ всасывается хорошо. Оказывает фунгистатическое действие. В разной степени накапливается в клетках кожи, волос и ногтей.
- Метаболизируется в печени. T½ — 20 ч. В неизмененном виде выводится почками и с желчью. Назначают внутрь, местно.

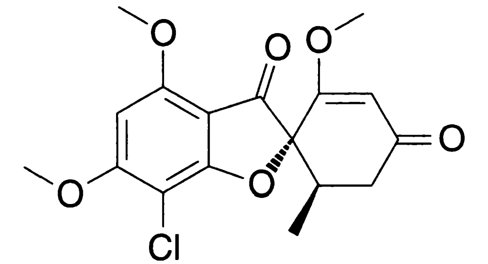


Рис. 22.5. (1'S-транс)-7-Хлор-2',4,6-триметокси-6'-метилспиро[бензофуран-2(3H),1'-[2]циклогексен]-3,4'-дион

Механизм действия. Связан с влиянием на микротубулярные белки клетки гриба, в результате чего происходит разрыв веретенообразных митотических структур и остановка митотического деления клеток гриба в метафазе, подавляет синтез белка, нарушает формирование клеточной стенки у хитинсодержащих грибов (фунгистатическое действие).

Спектр действия: дерматофиты родов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*.

Показания: дерматофитии волосистой части головы, кожи и ногтей (микроспория, трихофития, фавус и др.); эпидермофитии стоп и кистей.

Побочные эффекты: диспепсия, головная боль, головокружение, дезориентация, лейкопения, аллергические реакции.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания.

Синтетические средства

Азолы

Азолы (производные имидазола и триазола) — наиболее многочисленная группа синтетических противогрибковых средств. Обладают широким спектром противогрибкового действия. Включают ЛС для системного (кетоконазол, флуконазол, итраконазол и др.) и местного (клотримазол, миконазол и др.) применения. Резистентность грибов к этой группе встречается редко. Тип действия зависит от концентрации: в малых дозах — преимущественно фунгистатическое действие, в больших — фунгицидное.

Механизм действия. Ингибирует 14-α-деметилазу (катализирует реакцию превращения ланостерола в эргостерол), что приводит к нарушению синтеза эргостерола клеточной мембраны грибов (рис. 22.6).

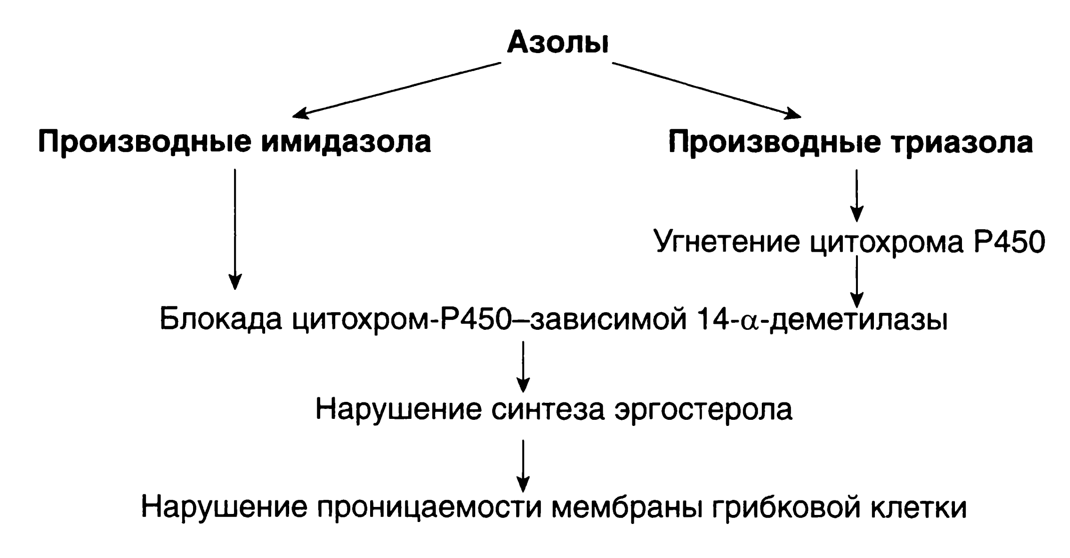


Рис. 22.6. Механизм действия азолов

Спектр действия.

- К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и др.), *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *C. neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*), *S. schenckii*, *P. boydii*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *P. brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C. glabrata* и *C. krusei*.
- Кетоконазол по спектру близок к итраконазолу, но не действует на *Aspergillus spp.*
- Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и др.), криптококка и кокцидиоида, а также дерматомицетов. К нему менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. Не действует на аспергиллы.

- Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении *Candida spp.*, дерматомицетов, *M. furfur*. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы.

Побочные эффекты.

- При системном применении: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея; головная боль, головокружение, сонливость, нарушение зрения, парестезии, тремор, судороги; тромбоцитопения, агранулоцитоз: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, аллергические реакции.
- При интравагинальном применении: зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища.

Противопоказания: аллергические реакции, беременность, период грудного вскармливания.

Особенности отдельных препаратов

Кетоконазол (Фунгавис♠, Низорал♠)

Рис. 22.7. 1-[4-(4-{[(2*R*,4*S*)-2-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1*H*-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил] метокси}фенил)пиперазин-1-ил]этан-1-он

- Хорошо всасывается из ЖКТ и распределяется в тканях, плохо проникает в спинномозговую жидкость.
- Метаболизируется в печени с образованием большого числа неактивных метаболитов. T½ — 8 ч. Выводится почками и с желчью. Назначают внутрь, местно.

Показания.

- Для наружного применения: лечение и профилактика грибковых поражений кожи, волосистой части головы.
- Для интравагинального применения: лечение острого и хронического рецидивирующего вагинального кандидоза; профилактика грибковых инфекций влагалища при пониженной резистентности организма и на фоне лечения антибактериальными средствами и другими препаратами, нарушающими нормальную микрофлору влагалища.
- Для приема внутрь: бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, хромомикоз, паракокцидиоидомикоз.

Флуконазол (Дифлюкан*, Микосист*, Флюкостат*)

Рис. 22.8. 2-(2,4-Дифторфенил)-1,3-бис(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-пропанол

- Хорошо всасывается из ЖКТ. Распределяется в большинство тканей, органов и биологических жидкостей организма, создавая в них высокие концентрации (биодоступность — 90%). Хорошо проходит через ГЭБ (уровень его в ликворе может достигать 50–90% от уровня в плазме) и гематоофтальмический барьер.
- Метаболизируется в печени. Т½ — 30 ч. Выводится почками преимущественно в неизмененном виде. Назначают внутрь и внутривенно.

Показания: криптококковый менингит, профилактика микозов ассоциированных с синдромом приобретенного иммунодефицита, лечение грибковых инфекций на фоне лучевой терапии, терапии цитостатиками, иммунодепрессантами, антибиотиками. Грибковые инфекции кожи и слизистых оболочек (ЖКТ, влагалища).

Итраконазол (Итразол*, Румикоз*, Ирунин*)

Рис. 22.9. (2"R",4"S")-"rel"-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]-1пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-(1-метилпропил)-3Н-1,2,4,-триазол-3-он

- Всасывается из ЖКТ хорошо. Через ГЭБ не проходит.
- Метаболизируется в печени. Т½ — 36 ч. Выводится почками. Назначают внутрь.

Показания: лечение и профилактика грибковых поражений кожи и слизистых оболочек (вульвовагинальный кандидоз; дерматомикозы; отрубевидный

лишай; кандидоз слизистой оболочки полости рта; грибковый кератит); онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжеподобными грибами; системные микозы (аспергиллез и кандидоз; криптококкоз; гистоплазмоз; споротрихоз; паракокцидиоидомикоз).

Производные нитрофенола

Хлорнитрофенол (Нитрофунгин*)

Назначают наружно.

Спектр действия: *Microsporum canis*, *Trichophyton gypseum*, *Candida albicans*; в высокой концентрации оказывает антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Рис. 22.10. 2-Хлор-4-нитрофенол

Показания: грибковые поражения кожи — руброфития, паховая эпидермофития, микозы стоп, трихофития, микроспория, кандидоз.

Побочные эффекты: местнораздражающее действие, фотодерматоз, аллергические реакции.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Аллиламины (производные N-метилнафталина)

Механизм действия. Ингибируют в эндоплазматическом ретикулуме клетки гриба скваленэпоксидазы, тем самым нарушают синтез эргостерола, необходимого для формирования цитоплазматической мембраны (рис. 22.11).



Рис. 22.11. Механизм действия аллиламинов

Тербинафин (Ламизил♠, Бинафин♠, Тербизил♠)

Рис. 22.12. (E)-N-(6,6-Диметил-2-гептен-4-инил)-N-метил-1-нафталенметанамин

В зависимости от вида дрожжевых грибов обладает фунгицидным или фунгистатическим типом действия. Быстро всасывается из ЖКТ. Проходит гистогематические барьеры и распределяется по тканям; в высоких концентрациях накапливается в коже (в том числе в сальных железах и волосяных фолликулах) и подкожной клетчатке. Назначают внутрь, местно.

Спектр действия: дерматофиты *Trichophyton spp.* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, плесневые грибы (например, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis brevicaulis*), дрожжевые грибы (*Candida albicans*).

Показания: грибковые поражения кожи, ногтей, волос, слизистых оболочек.

Побочные эффекты: боль в эпигастральной области, нарушение вкуса, тошнота, диарея; головная боль, головокружение, депрессия; артралгия, миалгия; кожные аллергические реакции.

Противопоказания: печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Нафтифин (Экзодерил♠, Микодерил♠)

- Средство для наружного применения. Хорошо проникает в кожу, создавая устойчивые противогрибковые концентрации в различных ее слоях. В отношении дерматофитов и аспергилл тип действия фунгицидный. В отношении дрожжевых грибов тип действия фунгицидный или фунгистатический.
- Частично подвергается метаболизму. Выводится почками и с желчью.

Показания: онихомикозы, отрубевидный лишай, эпидермофитии, рубромикоз, трихофития, микроспория, кандидозы кожи.

Побочные эффекты: в месте нанесения — сухость и покраснение кожи, жжение, зуд.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания, аллергические реакции.

Эхинокандины

Препараты обладают фунгицидным действием. Применяют для лечения системных микозов. Биодоступность при энтеральном введении очень низкая, поэтому применяют только внутривенно.

Механизм действия. Ингибирует синтез β-(1,3)-D-глюкана — важнейшего эмпонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению ее образоания (рис. 22.13).

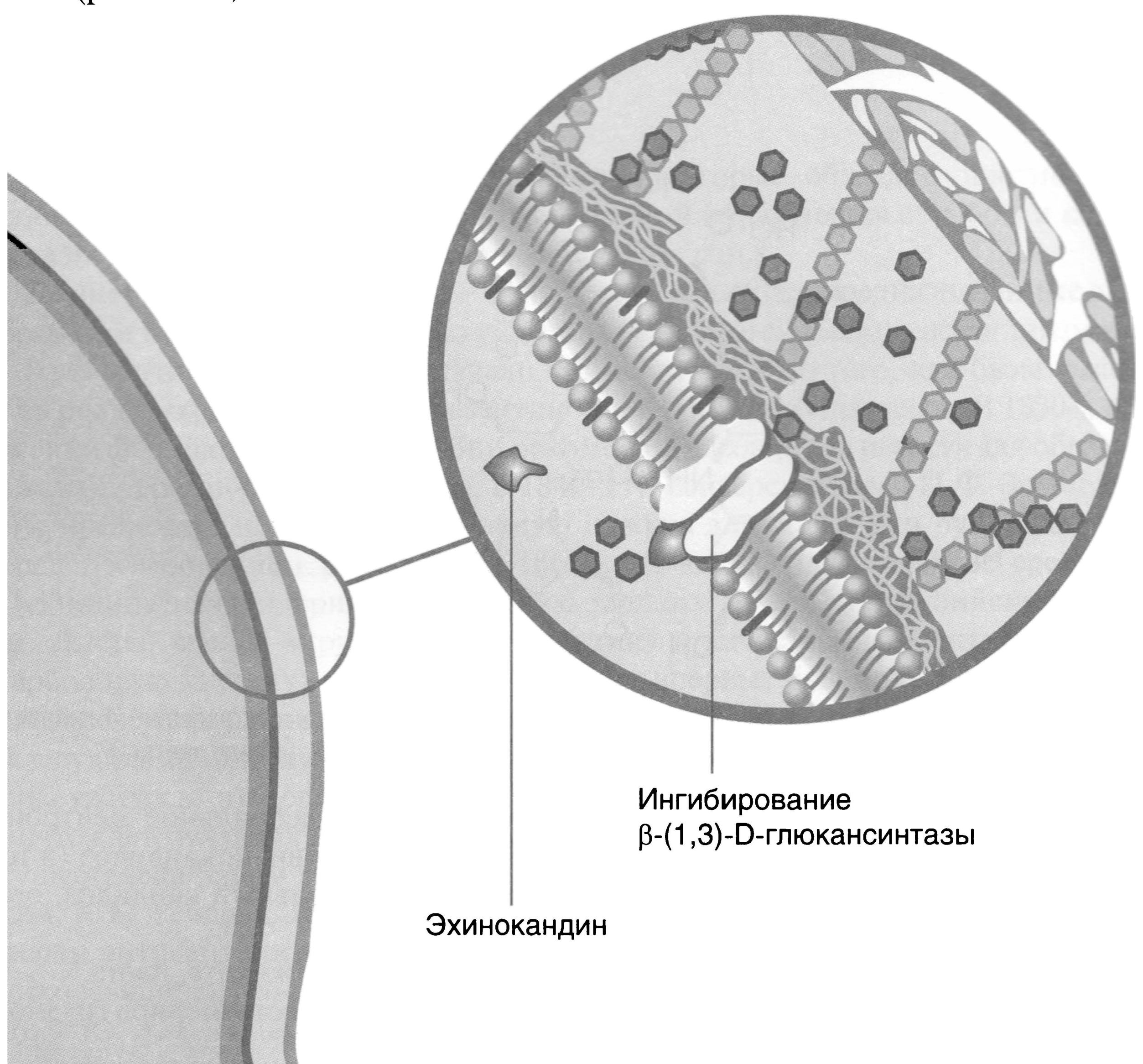


Рис. 22.13. Механизм действия эхинокандинов

Спектр действия: *Candida spp.*, в том числе штаммы, резистентные к азоім (флуконазолу, итраконазолу) и амфотерицину В [липосомальному]; *pergillus spp.*

аспофунгин (Кансидас*, Максканд*)

- Средство для системного применения. Представляет собой полусинтетическое липопептидное соединение (эхинокандин), синтезированное из продукта ферментации *Glarea lozoyensis.*
- Метаболизируется в печени путем гидролиза. Выводится почками и с желчью. После однократной внутривенной инфузии в течение 1 ч концентрация в плазме снижается многофазно. Сразу после инфузии насту-

пает короткая α-фаза, за которой следует β-фаза с T½ от 9 до 11 ч (за этот период концентрация препарата в плазме существенно снижается), дополнительная γ-фаза — с T½ от 40 до 50 ч.

Рис. 22.14. 1-[(4*R*,5*S*)-5-[(2-Аминоэтил)амино]-N_2-(10,12-диметил-1-оксотетрадецил)-4-гидрокси-L-орнитин]-5-[(3*R*)-3-гидрокси-L-орнитин]пневмокандин B_0 (в виде ацетата)

Показания: эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию, инвазивный кандидоз (в том числе кандидемия), инвазивный аспергиллез, эзофагеальный кандидоз, орофарингеальный кандидоз.

Побочные эффекты: лихорадка, головная боль, боль в животе, рвота.

Противопоказания: аллергические реакции, беременность, период грудного вскармливания.

23. АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Антисептические средства — вещества, которые обладают противомикробным действием и применяются в основном наружно для обработки кожи и слизистых оболочек, а также для промывания ран.

Дезинфицирующие средства — химические вещества, предназначенные для обработки поверхностей с целью уничтожения патогенных микроорганизмов.

Антисептические средства начали применять еще до того, как была выяснена роль микроорганизмов в развитии инфекционного процесса. В 1830-х гг. русский фармаколог А.П. Нелюбин рекомендовал хлорную известь для обеззараживания различных предметов. В 1840-х гг. венгерский врач И.Ф. Земмельвейс предложил использовать хлорную известь для обработки рук акушеров перед исследованием рожениц. С 1860-х гг. как антисептическое средство в медицине начали применять борную кислоту. В 1867 г. английский врач Дж. Листер ввел в хирургическую практику в качестве антисептика фенол (карболовую кислоту). В 1879 г. в Германии впервые был получен бриллиантовый зеленый. Об антисептических свойствах этого вещества узнали только в следующем столетии, когда при окрашивании препаратов для микроскопии обнаружилось, что один из красителей, а именно бриллиантовый зеленый, уничтожает микроорганизмы. В России задача внедрения антисептиков была осуществлена рядом выдающихся хирургов, среди которых Н.В. Склифосовский, К.К. Рейер, С.П. Коломнин, П.П. Пелехин (автор первой статьи по вопросам антисептики в России), И.И. Бурцев (первый хирург в России, опубликовавший результаты собственного применения антисептического метода в 1870 г.), Л.Л. Левшин, Н.И. Студенский, Н.А. Вельяминов, Н.И. Пирогов.

Классификация по химическому строению.

1. Детергенты (или катионные мыла).
   - Церигель℘.
   - Роккал℘.
   - Мирамистин♠.
2. Производные нитрофурана.
   - Нитрофурал (Фурацилин♠).
3. Группа фенола и его производных.
   - Фенол чистый♠.
   - Деготь березовый (Деготь березовый Берестин♠).
   - Ихтаммол (Ихтиол♠).
   - Резорцин♠.
4. Красители.
   - Бриллиантовый зеленый♠.
   - Метилтиониния хлорид (Метиленовый синий♠).
   - Этакридина лактат℘.

5. Галогеносодержащие соединения.
   - Хлоргексидин♠.
   - Хлорамин Б♠.
   - Раствор йода спиртовой♠.
6. Соединения металлов.
   - Серебра нитрат♠.
   - Меди сульфат♠.
   - Цинка оксид♠.
   - Цинка сульфат♠.
7. Окислители.
   - Раствор водорода пероксида♠.
   - Калия перманганат♠.
8. Альдегиды и спирты.
   - Раствор формальдегида, этанол (Спирт этиловый♠).
9. Кислоты и щелочи.
   - Борная кислота♠.
   - Раствор аммиака♠.

Распространенным критерием оценки активности антисептиков является так называемый **феноловый коэффициент** (соотношение концентраций фенола и испытуемого антисептика, в которых вещества дают одинаковый противомикробный эффект).

Особенности отдельных препаратов

Церигель® — раствор для наружного применения, содержащий цетилпиридиния хлорид, поливинилбутираль и этанол.

Цетилпиридиния хлорид♠

Рис. 23.1. Хлорид 1-гексадецилпиридин-1-иум

Четвертичное аммониевое соединение. Действует как катионоактивный детергент. Обладает противомикробным, противогрибковым, противовирусным действием.

Механизм действия. Накаливается на поверхности раздела двух фаз (среда — оболочка микробной клетки), нарушает проницаемость клеточных мембран микроорганизмов и вызывает гибель микробной клетки.

Показания: обработка рук перед операциями и медицинскими манипуляциями.

Побочные эффекты и противопоказания: аллергические реакции.

Мирамистин♠

Катионный детергент. Обладает противомикробным, противогрибковым, противовирусным действием. Эффективно предотвращает инфицирование ран и ожогов. Активизирует процессы регенерации. Стимулирует защитные реакции в месте применения за счет активации поглотительной и переваривающей функции фагоцитов, потенцирует активность моноцитарно-макрофагальной системы. Обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего купирует раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, способствуя формированию сухого струпа. Не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетает краевую эпителизацию. Не всасывается через кожу и слизистые оболочки. Не обладает местнораздражающим действием и аллергизирующими свойствами. Назначают местно 3–4 раза в сутки.

Механизм действия см. «Цетилпиридиния хлорид».

Применяют в оториноларингологии, стоматологии, хирургии, травматологии, акушерстве, гинекологии, комбустиологии, дерматологии, венерологии, урологи для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний.

Нитрофурал (Фурациллин♠)

Производное нитрофурана. Раствор для местного применения. Не всасывается. Обладает противомикробным действием.

Рис. 23.2. (2E)-2-[(5-Нитро-2-фурил) метилен]гидразин карбоксамид

Механизм действия. См. раздел «Синтетические противомикробные средства. Производные нитрофурана».

Показания: обработка ран кожи, слизистых оболочек, промывание серозных и суставных полостей.

Побочные эффекты: местные аллергические реакции, дерматиты.

Противопоказания: аллергодерматозы, кровотечения.

Альгипор℘

Состав: натрия алгинат, нитрофурал (Фурацилин♠). Стимулирует процессы регенерации, обладает дренирующими свойствами (поглощает раневое отделяемое), ускоряет очищение ран. Назначают местно.

Показания: ожоги II–IIIа степени, длительно незаживающие раны, в том числе у онкологических больных.

Побочные эффекты и противопоказания: аллергические реакции.

Деготь березовый (Деготь березовый Берестин♠)

Жидкость для наружного применения. Продукт перегонки коры березы. Содержит фенол (кислоту карболовую, является наиболее активным антисептиком ароматического ряда) и его производные. Обладает кератопластическим

(в малых концентрациях) или кератолитическим (в высоких концентрациях), антисептическим, противопаразитарным, подсушивающим, противовоспалительным, местноанестезирующим, регенерирующим действиями. Применяют в составе мазей (например, мази Вишневского), паст и линиментов.

Механизм действия. За счет действия фенолов происходит денатурация белков (в первую очередь ферментных) микроорганизмов.

Показания: псориаз, экзема, нейродермит, себорея.

Побочные эффекты: жжение кожи, фолликулит, аллергические реакции.

Противопоказания: обострение хронических заболеваний кожи, особенно при выраженной экссудации, аллергические реакции.

Ихтаммол (Ихтиол♠)

Антисептик, получаемый при перегонке битуминозных сланцев. Обладает антибактериальным действием, дает противовоспалительный, местноанестезирующий, антисептический, кератопластический эффекты. Назначают местно.

Механизм действия. Вызывает денатурацию белковых молекул.

Показания: рожистое воспаление, экзема, пиодермия, в том числе фурункулез, стационарная и регрессирующая стадия псориаза; в гинекологии — эндометрит, сальпингоофорит; в урологии — хронический неспецифический простатит.

Побочные эффекты и противопоказания: аллергические реакции.

Бриллиантовый зеленый♠

Рис. 23.3. бис-(пара-Диэтиламин)-трифенила-гидрокарбинола оксалат

Синтетический анилиновый краситель трифенилметанового ряда. Применяют в виде водных или спиртовых растворов. Является одним из самых высокоактивных и быстродействующих антисептиков. Обладает антисептическим, дезинфицирующим, противовоспалительным действием. Оказывает противо-

микробное действие без повышения внутритканевого давления, чем отличается от раствора йода. Не раздражает кожу. В качестве ЛС используется в виде 0,05–2,00% раствора, также раствор в изопропаноле или этаноле содержится в выпускаемых капиллярных карандашах (по принципу действия фломастера).

Механизм действия. Дегидрирование белков микроорганизмов катионами красителя.

Показания: 1–2% водный и спиртовой раствор — свежие послеоперационные и посттравматические рубцы, мейбомит (ячмень), блефарит, пиодермия, ссадины, порезы, рожистое воспаление, фолликулит.

Побочные эффекты: жжение в месте нанесения, при попадании на слизистую оболочку глаз — слезотечение.

Противопоказания: аллергические реакции, дерматиты.

Хлоргексидин♣

Рис. 23.4. N,N"-бис(4-Хлорфенил)-3,12-диимино-2,4,11,13-тетраазатетрадекандиимидамид (в виде ацетата, дигидрохлорида или ди-D-глюконата)

Хлорсодержащее производное бигуанида. Обладает выраженной поверхностной активностью и оказывает противомикробное действие, сходное с таковым четвертичных аммониевых соединений. Раствор для местного и наружного применения. Бактериостатическое действие проявляется в концентрации 0,01% и менее, бактерицидное — в концентрации более 0,01% при температуре 22 °C и воздействии в течение 1 мин. Фунгицидное действие — при концентрации 0,05%, температуре 22 °C и воздействии в течение 10 мин. Вирулицидное действие (в отношении липофильных вирусов) проявляется при концентрации 0,01–1,00%. Сохраняет активность в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ. Не оказывает повреждающего действия на предметы, изготовленные из стекла, пластмассы и металлов.

Механизм действия. Взаимодействует с фосфатными группами на поверхности клетки, вследствие чего возникает смещение осмотического равновесия, нарушение целостности клетки и ее гибель.

Показания: обработка рук, операционного и инъекционного поля; раневые инфекции, заболевания слизистой оболочки полости рта, профилактика

венерических болезней; дезинфекция небольших по площади поверхностей изделий медицинского назначения (термическая обработка которых нежелательна).

Побочные эффекты: сухость и зуд кожи, дерматиты, нарушение вкуса (при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта).

Противопоказания: дерматиты, аллергические реакции.

Раствор йода спиртовой*

Раствор для наружного применения 5%. Основным действующим веществом является молекулярный йод. Обладает антибактериальным, местнораздражающим, прижигающим (в больших концентрациях) действиями. Спирт замедляет выведение йода и уменьшает его раздражающее действие на ткани. Выводится почками (преимущественно), с желчью, потовыми железами.

Механизм действия. Коагулирует белки с образованием йодаминов.

Показания: инфекционно-воспалительные заболевания кожи; ссадины, порезы; воспалительные инфильтраты; обработка краев ран, кожи перед проведением инъекций, пункций, катетеризации.

Побочные эффекты: раздражение кожи, аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции.

Серебра нитрат ($AgNO_3$)*

Соединение тяжелых металлов. Обладает антибактериальным, противовоспалительным, в высоких концентрациях — прижигающим действиями.

Механизм действия. Связывает сульфгидрильные и карбоксильные группы, что может обусловливать изменение конформации белка, его структуры, или вызывать денатурацию. При диссоциации нитрата серебра ионы серебра вызывают преципитацию белков и обусловливают бактерицидное действие. Альбуминат серебра, образующийся при взаимодействии нитрата серебра с тканевыми белками, блокирует некоторые ферментные системы, нарушая тем самым метаболические процессы в микробной клетке. В связи с этим нитрат серебра после кратковременного бактерицидного оказывает длительное бактериостатическое действие.

Показания: эрозии, язвы, избыточные грануляции, трещины.

Побочные эффекты и противопоказания: аллергические реакции.

Раствор водорода пероксида (H_2O_2)

Представитель группы окислителей. Действует кратковременно. Обладает антисептическим, вяжущим, противовоспалительным, прижигающим, дезодорирующим, отбеливающим, дезинфицирующим действиями. Противомикробная активность молекулярного кислорода значительно ниже, чем у атомарного, поэтому H_2O_2 используют главным образом для механического очищения ран, так как образуются пена и пузырьки. Усиливает свертывание крови, способствуя переходу фибриногена в фибрин.

Механизм действия. При нанесении на ткани в присутствии белков перекись водорода под влиянием каталаз расщепляется с выделением молекулярного кислорода:

$$2H_2O_2 = 2H_2O + O_2$$ (образуется молекулярный кислород).

Молекулярный кислород вызывает деструкцию окисляющихся субстратов микроорганизмов, что в конечном итоге приводит к их гибели.

Показания: воспалительные заболевания слизистых оболочек (стоматит, тонзиллит, гинекологические заболевания), гнойные раны, капиллярное кровотечение из поверхностных ран, носовые кровотечения.

Побочные эффекты и противопоказания: аллергические реакции.

Калия перманганат ($KMnO_4$)

Окислитель. Оказывает более выраженное, но кратковременное антисептическое действие, чем перекись водорода. Обладает вяжущим (в малых концентрациях), раздражающим, прижигающим, дубящим (в больших концентрациях), дезодорирующим действием.

Механизм действия обусловлен сильными окисляющими свойствами. В присутствии органических веществ $KMnO_4$ отщепляет атомарный кислород, а оксид образует с белками комплексные соединения — альбуминаты:

$$2KMnO_4 + H_2O = 2KOH + 2MnO_2 + 3O_2$$ (образуется атомарный кислород).

Атомарный кислород — сильнейший антисептический и дезодорирующий агент, а двуокись марганца — вяжущий и прижигающий (с белками ткани дает плотные альбуминаты).

Показания: инфицированные раны, язвы и ожоги кожи; инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и ротоглотки; гинекологические и урологические заболевания; промывание желудка при отравлениях, вызванных приемом алкалоидов (морфин, никотин), синильной кислоты, фосфора.

Побочные эффекты и противопоказания: аллергические реакции.

Этанол (Спирт этиловый*) (C_2H_5OH)

Раствор для наружного применения. Обладает противомикробным, антисептическим (70% раствор), дубящим (90–95% раствор), местнораздражающим действием.

Механизм действия. Коагулирует белки микробной клетки.

Показания: обработка операционного поля и предоперационная дезинфекция рук хирурга (используют 70%: лучше приникает в более глубокие слои эпидермиса); воспалительные кожные заболевания в начальной стадии (фурункул, панариций).

Побочные эффекты и противопоказания: аллергические реакции.

Борная кислота (H_3BO_3)

Раствор для местного применения спиртовой. Липофилен. Легко приникает в клетку. Обладает противовоспалительным, вяжущим, прижигающим (коагуляционный некроз с образованием сухого струпа) действиями.

Механизм действия. Коагулирует белки (в том числе ферменты) микробной клетки, нарушает проницаемость клеточной стенки.

Показания: отит наружный (острый и хронический) без повреждения барабанной перепонки, бактериальные или грибковые стоматиты (2% раствор), неприятном запахе изо рта; в качестве антисептика и как противозудное средство при обтирании здоровых участков кожи вокруг очагов пиодермии.

Побочные эффекты: раздражающее действие на месте применения.

Противопоказания: аллергические реакции, перфорация барабанной перепонки; беременность, период грудного вскармливания.

24. ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ СРЕДСТВА

Противоглистные средства — ЛВ, применяемые для выведения гельминтов из организма.

Возникающие заболевания при заражении людей гельминтами называются гельминтозами.

По основной локализации гельминтов в организме человека различают кишечные и внекишечные гельминтозы, возбудителями которых могут быть круглые черви (нематоды), плоские черви — ленточные (цестоды) и сосальщики (трематоды).

Нематодозы: кишечные — аскаридоз, энтеробиоз, анкилостомидоз, дракункулез, некатороз, стронгилоидоз; внекишечные (филяриатозы) — вухерериоз, бругиоз, лоаоз, онхоцеркоз.

Цестодозы: альвеококкоз, дифиллоботриоз, мезоцестоидоз, тениаринхоз, тениоз, цистицеркоз, эхинококкоз.

Трематодозы: описторхоз, фасциолез, церкариоз, шистосомоз.

Классификация.

а) средства, применяемые при нематодозах: пиперазина адипинат (Пиперазин♠), пирантел (Пирантела памоат♠), мебендазол (Вермокс♠), альбендазол (Немозол♠), левамизол (Декарис♠);

б) средства, применяемые при цестодозах: никлозамид (фенасал℘), аминоакрихин;

в) средства, применяемые при внекишечных гельминтозах: диэтилкарбамазина цитрат℘ (дитразина цитрат℘, лоскуран℘), антимонила натрия тартрат℘ (винносурьмянонатриевая соль℘), празиквантел (Бильтрицид♠).

Средства, применяемые при нематодозах

Особенности отдельных препаратов

Пиперазина адипинат (Пиперазин♠)

Быстро всасывается из ЖКТ, выводится преимущественно почками. Полная элиминация принятой одноразовой дозы происходит на протяжении 24 ч. Дегельминтизация при аскаридозе составляет 90–100%. Назначают внутрь.

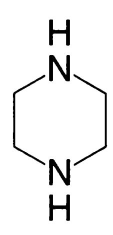


Рис. 24.1. 1,4-Диазациклогексан

Механизм действия. Оказывает парализующее действие на нематоды (аскариды, острицы), нарушая функцию их нервно-мышечной системы, вызывает паралич мускулатуры, препятствует их активному продвижению по кишечнику, а также

проникновению в желчные ходы. При этом создаются благоприятные условия для выведения гельминтов из кишечника в живом состоянии (отсутствует опасность всасывания биологических токсических продуктов их распада).

Спектр действия: аскариды, острицы.

Показания: аскаридоз и энтеробиоз.

Побочные эффекты: диспепсические явления, головная боль.

Противопоказания: органические поражения ЦНС, хроническая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Рис. 24.2. (E)-1,4,5,6-Тетрагидро-1-метил-2-[2-(2-тиенил)этенил] пиримидин (в виде эмбоната или тартрата)

Пирантел (Пирантела Памоат*)

Производное пиримидина. Плохо всасывается из ЖКТ. Частично метаболизируется в печени до N-метил-1,3-пропанодиамина. Около 93% пероральной дозы препарата выводится в неизменном виде с желчью и 7% — почками в неизменной форме или в форме метаболита. Назначают внутрь.

Механизм действия. Нарушает нервно-мышечную передачу нематод, ингибирует холинэстеразу и вызывает спастический паралич мускулатуры.

Спектр действия: аскариды, острицы, анкилостомы и некоторые другие нематоды.

Показания: аскаридоз, энтеробиоз, анкилостомидоз, трихоцефалез.

Побочные эффекты: боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, сонливость.

Противопоказания: миастения, печеночная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания.

Мебендазол (Вермокс*)

Рис. 24.3. Метиловый эфир (5-бензоил-1Н-бензимидазол-2-ил)карбаминовой кислоты

Производное имидазола. Медленно и не полностью всасывается из ЖКТ. Биодоступность повышается при приеме с пищей, особенно жирной. Максимальная концентрация в крови развивается через 2–5 ч. Накапливается в печени, жировой ткани, паразитарных кистах. Проникает через плаценту. Частично метаболизируется в печени. Более 90% выводится с желчью. T½ — 2,5–5,5 ч. Назначают внутрь.

Механизм действия. Вызывая необратимое нарушение утилизации глюкозы, истощает запасы гликогена в тканях гельминтов, препятствует синтезу клеточного тубулина, а также тормозит синтез АТФ, что вызывает дегенеративные изменения покровных и кишечных клеток гельминтов с развитием паралича и гибели паразита.

Спектр действия: аскариды, острицы, анкилостомы, власоглав, трихинеллы и ряд других нематод; личиночные стадии некоторых цестод (эхинококк, альвеококк).

Показания: энтеробиоз, аскаридоз, анкилостомидоз, трихоцефалез, трихинеллез, эхинококкоз, альвеококкоз, полиинвазия.

Побочные эффекты: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, нейтропения.

Противопоказания: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, беременность, период грудного вскармливания.

Альбендазол (Немозол*)

Бензимидазольное производное. Плохо всасывается из ЖКТ. При первом прохождении через печень биотрансформируется с образованием активного метаболита — албендазола сульфоксида, который обеспечивает системное противогельминтное действие. Максимальная концентрация в крови развивается через 2–5 ч. Высокие концентрации создаются в печени, желчи. Выводится почками. T½ метаболита — 8–12 ч. Индуцирует цитохром P450. Назначают внутрь.

Рис. 24.4. [5-(Пропилтио)-1H-бензимидазол-2-ил]карбаминовой кислоты метиловый эфир

Механизм действия. Нарушает активность микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов, вызывая при этом повреждение тубулинового белка. Следствием этого являются биохимические нарушения в клетке (угнетение транспорта глюкозы и фумаратредуктазы), подавляется клеточное деление на стадии метафазы, с которым связано угнетение яйцекладки и развитие личинок гельминтов. Блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, обусловливая их гибель.

Спектр действия: аскариды, острицы, анкилостомы, стронгилоиды, власоглав, трихинеллы и другие нематоды, а также эхинококк, свиной цепень.

Показания: аскаридоз, анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихинеллез, трихоцефалез, токсокароз, энтеробиоз, эхинококкоз, нейроцистицеркоз, полиинвазия.

Побочные эффекты: боль в животе, диспепсия, головная боль, головокружение, повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, угнетение кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения).

Противопоказания: ретинопатия, беременность, период грудного вскармливания.

Левамизол (Декарис*)

Производное бензимидазола. Препарат хорошо и быстро всасывается из ЖКТ. Пиковая концентрация в крови развивается через 1,5–2,0 ч. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится преимущественно почками. T½ — 3–4 ч. Обладает иммуномодулирующим эффектом. Назначают внутрь.

Рис. 24.5. (S)-2,3,5,6-Тетрагидро-5-фенилимидазо[2,1-b]тиазол (в виде гидрохлорида)

Механизм действия. Вызывает деполяризующую нервно-мышечную паралязацию мембраны мышц гель-

минтов, блокирует сукцинатдегидрогеназу, угнетает фумаратдегидрогеназу, нарушая течение биоэнергетических процессов гельминтов.

Спектр действия: аскариды, острицы.

Показания: аскаридоз (препарат выбора), энтеробиоз.

Побочные эффекты: боль в животе, диспепсия, лейкопения.

Противопоказания: агранулоцитоз, беременность, период грудного вскармливания.

Средства, применяемые при цестодозах

Особенности отдельных препаратов

Никлозамид (фенасал®)

Рис. 24.6. 5-Хлор-N-(2-хлор-4-нитрофенил)-2-гидроксибензамид

Производное салициланилида. Практически не всасывается из ЖКТ. Выводится с желчью. Назначают внутрь.

Механизм действия. Угнетает окислительное фосфорилирование у цестод, оказывает паралитическое действие, снижает устойчивость гельминтов к протеолитическим ферментам ЖКТ, которые разрушают цестоды.

Спектр действия: бычий цепень, карликовый цепень, широкий лентец.

Показания: тениаринхоз, дифиллоботриоз, гименолепидоз.

Побочные эффекты: боль в животе, тошнота, аллергические реакции.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка или ДПК, анемия, тениоз (риск развития цистицеркоза), беременность, период грудного вскармливания.

Аминоакрихин♠

Рис. 24.7. 2-Метокси-6-хлор-7-амино-9-(1-метил-4-диэтиламинобутиламино)-акридина дигидрохлорид

По эффективности уступает фенасалу.

Механизм действия. Вызывает паралич мускулатуры кишечных цестод, некоторых трематод, анкилостом.

Показания: цестодозы (в качестве резервного препарата).

Побочные эффекты: тошнота, рвота, боль в животе.

Противопоказания: тениоз (риск развития цистицеркоза), беременность, период грудного вскармливания.

Средства, применяемые при внекишечных гельминтозах

Особенности отдельных препаратов

Празиквантел (Бильтрицид♠)

Производное изохинолина. Хорошо всасывается из ЖКТ, образует комплекс с белками плазмы крови (80%). Метаболизируется в печени, выводится почками. T½ — 1,0–2,5 ч. Назначают внутрь.

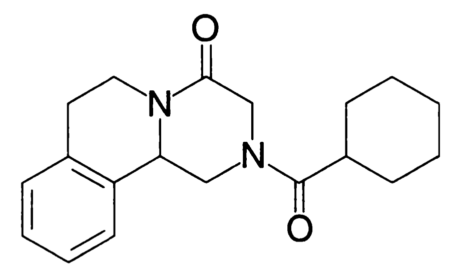


Рис. 24.8. 2-(Циклогексилкарбонил)-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4H-пиразино[2,1-a]изохинолин-4-он

Механизм действия. Повышает проницаемость мембран клеток гельминтов для ионов Ca^{2+}, что вызывает генерализованное сокращение мускулатуры паразитов, а также тормозит захват глюкозы клетками гельминтов, при этом снижается уровень гликогена и стимулируется высвобождение соединений молочной кислоты.

Спектр активности: цестоды и трематоды.

Показания: цестодозы (тениаринхоз, тениоз, дифиллоботриоз, гименолепидоз, цистицеркоз); трематодозы (описторхоз, клонорхоз, парагонимоз, шистосомоз).

Побочные эффекты: боль в животе, диспепсия, головная боль.

Противопоказания: цистицеркоз глаз, беременность, период грудного вскармливания.

Диэтилкарбамазина цитрат℘ (дитразина цитрат℘, лоскуран℘)

Хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови накапливается через 3 ч. Выделяется почками в виде метаболитов и частично в неизмененном виде. Назначают внутрь.

Рис. 24.9. 1-Метил-4-диэтилкарбамоилпиперазина цитрат

Механизм действия. Нарушает нервно-мышечную передачу у гельминтов, вызывает их гибель.

Спектр действия: филярии.

Показания: системные филяриатозы, аскаридоз.

Побочные эффекты: головная боль, слабость, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Противопоказания: онхоцеркоз с поражением глаз, беременность, период грудного вскармливания.

Рис. 24.10. Структурная формула антимонила натрия тартрат

Антимонила натрия тартрат℘ (винносурьмянонатриевая соль℘)

Комплексное соединение оксида сурьмы и виннокислого калия. Назначают внутривенно медленно.

Механизм действия. Нарушает ферментативные процессы и тканевое дыхание паразитов.

Показания: шистосоматозы.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, головная боль, артралгии, гипертермия, аллергические реакции.

Противопоказания: органические заболевания сердца, болезни почек и печени, беременность, период грудного вскармливания.

25. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Противовирусные средства оказывают непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса (направлены на вирус-специфическую мишень в цикле размножения вируса).

Первым препаратом, предложенным в качестве специфического противовирусного средства, был тиосемикарбазон, вирулоцидное действие которого описал немецкий патолог и бактериолог Г. Домагк в 1946 г. Производное этой группы — 1,4-бензохинон-гуанил-гидразинотио-семикарбазон, под названием «Фарингосепт», — применяют в виде перлингвальных таблеток для лечения инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. В дальнейшем был синтезирован метисазон, эффективно подавляющий репродукцию вирусов оспы, а в 1959 г. — нуклеозид идоксуридин, подавляющий вирус простого герпеса. Вслед за идоксуридином были получены другие нуклеозиды [ацикловир, рибавирин (Рибамидил♠) и др.], в 1965 г. — ремантадин. В 1967 г. была доказана ведущая роль высокомолекулярных двунитевых РНК в индукции ИНФ и начат поиск наиболее активных препаратов, имеющих перспективу клинического использования. В 1980–1990 гг. установлено, что действие ряда иммуностимулирующих и противовирусных средств [Полудан♠ (полиадениловая кислота, полиуридиловая кислота), умифеновир (Арбидол♠) и др.] связано с их интерферогенной активностью. Отечественными исследователями разработан ряд синтетических и природных препаратов для системного и местного применения [бромнафтохинон (Бонафтон♠), умифеновир (Арбидол♠), диоксотетрагидрокситетрагидронафталин (Оксолин♠), дейтифорин, теброфен, тетрагидроксиглюкопиранозилксантен (Алпизарин♠) и др.].

Классификация по влиянию на этапы репродукции вирусов.

- Ингибиторы вирусного белка M_2.
  - Римантадин (Ремантадин♠, Орвирем♠).
  - Амантадин (ПК-Мерц♠, Мидантан♠).
- Ингибиторы созревания вируса.
  - Ингибиторы протеазы ВИЧ: Саквинавир (Инвираза♠).
  - Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот: ацикловир, видарабин℘, риамиловир (Триазавирин♠).
  - Ингибиторы обратной транскриптазы: зидовудин.
- Ингибиторы высвобождения вируса из клетки.
  - Ингибиторы нейраминидазы: занамивир (Реленза♠), осельтамивир (Тамифлю♠).
- Противовирусные средства с различными механизмами действия.
  - Интерферон альфа-2а.
  - Интерферон альфа-2b.
  - Интерфероногены: тилорон (лавомакс♠, амиксин♠), меглюмина акридонацетат (циклоферон♠), Полудан♠ (полиадениловая кислота, полиуридиловая кислота)
  - Разные средства: умифеновир (Арбидол♠)

Классификация по применению.

1. Противогриппозные.
   - Ингибиторы вирусного белка M_2: римантадин (Ремантадин♠, Орвирем♠).
   - Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот: видарабин℘.
   - Ингибиторы нейраминидазы: занамивир (Реленза♠), осельтамивир (Тамифлю♠).
2. Противогерпетические.
   - Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот: ацикловир (Зовиракс♠), валацикловир (Валтрекс♠).
3. Антиретровирусные.
   - Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы: зидовудин (Азидотимидин♠, Ретровир♠).
   - Ингибиторы протеазы: саквинавир (Интерфаст♠).
4. Препараты широкого спектра действия.
   - Интерфероны.
     - Интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, пегилированный интерферон альфа (2а или 2b).
   - Интерфероногены.
     - Тилорон (Лавомакс♠, Амиксин♠), меглюмина акридонацетат (Циклоферон♠), Полудан♠ (полиадениловая кислота, полиуридиловая кислота).
   - Разные средства: умифеновир (Арбидол♠)

Особенности отдельных препаратов

Римантадин (Ремантадин♠, Орвирем♠)

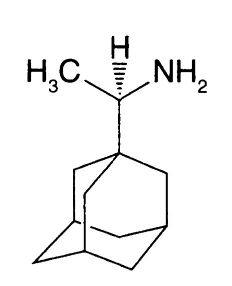


Рис. 25.1. α-Метилтрицикло[3.3.1.1\3,7]декан-1-метанамин (в виде гидрохлорида)

Механизм действия. Мембранный белок М2, функционирующий в качестве ионного канала, присутствует у вируса гриппа типа А. Подавляет раннюю стадию специфической репродукции (после проникновения вируса в клетку и до начальной транскрипции РНК); индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма. Блокирует слияние вирусной оболочки с мембраной эндосомы, предотвращая таким образом передачу вирусного генетического материала в цитоплазму клетки. Угнетает также выход вирусных частиц из клетки, то есть прерывает транскрипцию вирусного генома.

- Практически полностью всасывается из ЖКТ, пища не влияет на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются через 2–4 ч. Высокие уровни создаются в слизи носовых ходов, слюне, слезной жидкости. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер.
- Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 1,0–1,5 сут, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов.

Спектр действия: вирус гриппа А.

Показания: лечение и профилактика гриппа, вызванного вирусом А.

Побочные эффекты: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение.

Противопоказания: гиперчувствительность, период грудного вскармливания.

Видарабин

Механизм действия. Фосфорилируется в клетке с образованием трифосфатного производного, которое подавляет вирусную ДНК-полимеразу, препятствуя удлинению цепи ДНК.

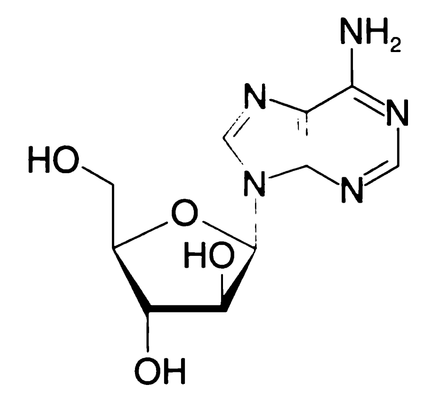


Рис. 25.2. (2R,3S,4S.5R)-2-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)оксолан-3.4-диола гидрат

- Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита (арабинозил гипоксантина), который уступает по активности видарабину.
- Распределяется в водянистой влаге камеры глаза (обеспечивая интактность роговицы при условии целостности эпителия роговицы), в тканях и жидкостях организма, проходит через ГЭБ и плацентарный барьер. Концентрация арабинозил гипоксантина в спинномозговой жидкости — около 35%. T½ препарата — 1,5 ч, арабинозил гипоксантина — 3,3 ч. Выводится преимущественно почками. Назначают внутривенно, местно.

Спектр действия: *Herpes simplex, Varicella zoster.*

Показания: заболевания, вызываемые *Herpes simplex* типов 1 и 2; кератит, кератоконъюнктивит, рецедивирующий гениатальный герпес, энцефалит.

Побочные эффекты (при внутривенном введении): диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), кожная сыпь, галлюцинации, психозы, тремор, нарушение функции печени, тромбофлебит.

Противопоказания: аллергические реакции, беременность, период грудного вскармливания.

Занамивир (Реленза*)

Механизм действия. Высокоселективный ингибитор нейраминидазы (поверхностного фермента вируса гриппа). Репликация вируса гриппа ограничена клетками поверхностного эпителия дыхательных путей. Препарат действует во внеклеточном пространстве, уменьшая воспроизведение обоих типов вируса гриппа (А и В) и предотвращая выход вирусных частиц из клеток респираторного тракта.

Рис. 25.3. (2R,3R,4S)-4-[(Диаминометилиден)амино]-3-ацетамидо-2-[(1R,2R)-1,2,3-тригидроксипропил]-3,4-дигидро-2H-пиран-6 -карбоновая кислота

- При ингаляции препарата биодоступность — 15%.
- T½ — 2 ч. Выделяется почками. Применяют интраназально, ингаляционно.

Спектр действия: вирус гриппа типов А и В.

Показания: лечение и профилактика инфекции, вызванной вирусом гриппа типов А и В.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, головная боль, головокружение.

Противопоказания: аллергические реакции.

Рис. 25.4. (3R,4R,5S)-4-(Ацетиламино)-5-амино-3-(1-этилпропокси)-1-циклогексен-1-карбоновой кислоты этиловый эфир (и в виде фосфата)

Осельтамивир (Тамифлю♠)

По химической структуре и действию сходен с занамивиром. Осельтамивир в виде фосфата представляет собой пролекарство, которое в результате гидролиза в печени преобразуется в активную форму, осельтамивира карбоксилат. Осельтамивира карбоксилат является ингибитором нейраминидазы вируса гриппа, влияющим на высвобождение вирусных частиц.

- 75% дозы препарата поступает в активный кровоток в виде метаболита и менее 5% — в виде осельтамивира.
- Выводится преимущественно почками. T½ осельтамивира — 1–3 ч, его метаболита — 6–10 ч. Назначают внутрь.

Спектр действия: вирус гриппа типов A и B.

Показания: лечение и профилактика инфекции, вызванной вирусом гриппа типов A и B.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, общая слабость, бессонница, заложенность носа, боли в горле, кашель, аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции, тяжелая почечная, печеночная недостаточность.

Рис. 25.5. Этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндол-3-карбоновой кислоты (в виде гидрохлорида моногидрата)

Умифеновир (Арбидол♠)

- Производное индолкарбоновой кислоты. Ингибитор вирусной нейраминидазы. Обладает интерфероногенной активностью, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет.
- Быстро всасывается из ЖКТ. Частично метаболизируется в печени. Около 40% препарата выводится из организма в неизмененном виде, преимущественно с желчью. T½ — 17 ч. Назначают внутрь.

Спектр действия: вирус гриппа типов A и B.

Показания: профилактика и лечение гриппа, вызванного вирусами гриппа типов A и B, лечение острых респираторных вирусных инфекций.

Побочные эффекты: аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.).

Противопоказания: аллергические реакции, беременность.

Ацикловир (Зовиракс♠)

Синтетический аналог пуриновых нуклеозидов.

Механизм действия. Противовирусным действием обладает активный метаболит ацикловира — ацикловира трифосфат, который образуется в клетках, пораженных вирусом герпеса в результате фосфорилирования. Ацикловира трифосфат взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой, включается в це-

почку вирусной ДНК, блокирует дальнейшую репликацию вирусной ДНК без повреждения клеток хозяина.

- Биодоступность — 15–20%. Хорошо распределяется в организме. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени с образованием 9-карбоксиметоксиметилгуанина. Т½ — 2–3 ч. Выводится почками, 60–90% — в неизмененном виде. Назначают внутривенно, внутрь, местно.

Рис. 25.6. 2-Амино-9-((2-гидроксиэтокси)метил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он

Спектр действия: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус опоясывающего лишая, вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус.

Показания: инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа (инфекции кожи и слизистых оболочек, офтальмогерпес, генитальный герпес, герпетический энцефалит, неонатальный герпес); инфекции, вызванные вирусом *Varicella zoster* (опоясывающий лишай, ветряная оспа, пневмония, энцефалит); профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации почки; местная терапия инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса.

Побочные эффекты: жжение при нанесении на слизистые оболочки; при внутривенном введении — головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея.

Противопоказания: аллергические реакции, беременность, период грудного вскармливания.

Валацикловир (Валтрекс♠)

Рис. 25.7. L-Валина 2-[(2-амино-1,6-дигидро-6-оксо-9Н-пурин-9-ил)метокси]этиловый эфир (в виде гидрохлорида)

- Биодоступность — 54%, быстро и практически полностью под действием фермента печени валацикловиргидролазы превращается в ацикловир и L-валин.
- Выводится почками в виде ацикловира (более 80% дозы) и его метаболитов. $T_{1/2}$ — примерно 3 ч. Назначают внутрь.

Спектр действия: цитомегаловирус, вирус опоясывающего лишая, вирус простого герпеса.

Показания: опоясывающий герпес, лечение и профилактика герпетических инфекций кожи и слизистых оболочек; профилактика инфекций, вызываемых цитомегаловирусом, и заболеваний после трансплантации солидных органов.

Побочные эффекты и противопоказания: см. «Ацикловир».

Зидовудин (Азидотимидин*, Ретровир*)

Рис. 25.8. 3'-Азидо-3'-дезокситимидин

Производное нуклеозидов, аналог тимидина.

Механизм действия. Блокирует обратную транскриптазу ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) и избирательно ингибирует репликацию вирусной ДНК. Под действием соответствующих ферментов метаболизируется с образованием трифосфатов, которые и проявляют фармакологическую активность. Способность ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в сотни раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека. Активен в инфицированных ВИЧ Т-клетках и макрофагах, ингибирует ранние стадии жизненного цикла вируса.

- Хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность — 54–74%), проникает через ГЭБ, плацентарный барьер.
- Около 75% препарата метаболизируется в печени с образованием глюкуронид азидотимидина. T½ — 3 ч. Выводится почками.

Спектр действия: ВИЧ типов 1 и 2.

Показания: ранние и поздние стадии ВИЧ-инфекции, профилактика трансплацентарного ВИЧ-инфицирования плода.

Побочные эффекты: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитемия, головная боль, бессонница, миалгия, тошнота и рвота.

Противопоказания: аллергические реакции на зидовудин, выраженная нейтропения, гипохромная анемия.

Саквинавир (Инвираза*)

Рис. 25.9. (2S)-N-[(2S,3R)-4-[(3S)-3-(Трет-бутилкарбамоил)-декагидроизохинолин-2-ил]-3-гидрокси-1-фенилбутан-2-ил]-2-(хинолин-2-илформамидо)бутандиамид

Механизм действия. Оказывает непосредственное угнетающее действие на фермент вируса, не подвергаясь предварительно метаболическим превра-

щениям. Ингибирует протеазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2, расщепление вирусных белков-предшественников в инфицированных клетках и образование активных белков, необходимых для окончательного формирования вирусных частиц, способных вызвать инфекционный процесс.

- Всасывается в ЖКТ на 30%, но биодоступность составляет 4% вследствие эффекта «первого прохождения» через печень.
- Метаболизируется в печени до моно- и дигидроксилированных неактивных производных через систему цитохрома P450 и осуществляется изоферментом CYP3A4. T½ — 7 ч. Основная часть препарата и его метаболитов выделяется с желчью. Назначается внутрь.

Спектр действия: ВИЧ типов 1 и 2.

Показания: терапия ВИЧ-инфекции в комбинации с другими противоретровирусными препаратами.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства, повышение активности АСТ и АЛТ, гипергликемия, периферическая нейропатия, парестезии, тромбоцитопения, головная боль.

Противопоказания: удлинение интервала QT, брадикардия, декомпенсированная хроническая сердечная и печеночная недостаточности, дети до 18 лет.

Интерфероны

Интерфероны (ИНФ) — биологически активные белки или гликопротеины, синтезируемые клетками организма в процессе защитной реакции на вирусную инфекцию или антигенное воздействие.

По структуре и биологическим свойствам ИНФ подразделяются на три типа. В качестве противовирусных препаратов широко используются рекомбинантные α-ИНФ. В зависимости от содержания аминокислот выделяют интерферон альфа-2a и интерферон альфа-2b. Присоединением полиэтиленгликоля к молекуле ИНФ синтезируются пегилированные ИНФ (обладают более длительным T½, высокой клинической эффективностью, отсутствием пиков плазменной/тканевой концентрации, низкой токсичностью и иммуногенностью).

Классификация.

- Рекомбинантные: интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b (Альтевир♠, Виферон♠, Гриппферон♠).
- Пегилированные: пэгинтерферон альфа-2a (40 кДа) (Пегасис♠), пэгинтерферон альфа-2b (Пегинтрон♠).

Механизм действия. Подавление синтеза вирусных белков и репликации вирусов. Рекомбинантные α-ИНФ обладают основными свойствами природных ИНФ человека. Они оказывают противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток.

- Биодоступность — 80%, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 3,8 ч.

- Подвергаются быстрой инактивации в почках, в меньшей степени — в печени. T½ — 2–4 ч. Назначают внутримышечно, подкожно, внутривенно.

Показания к применению рекомбинантного α-ИНФ: хронические гепатиты B и D, острый и хронический гепатиты C.

Показания к применению пегилированных ИНФ: хронические гепатиты B и C.

Побочные эффекты: гриппоподобный синдром — лихорадка, миалгия; неврологические нарушения, угнетение кроветворения.

Противопоказания: нейтропения, тромбоцитопения, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, беременность, аутоиммунные заболевания.

Интерфероногены (индукторы интерферона)

Индукторы ИНФ стимулируют синтез собственных ИНФ, обладающих противовирусным действием, за счет воздействия на все звенья вирусного процесса: увеличивают клеточную цитотоксичность, синтез антител и интерлейкинов, фагоцитарную активность.

Тилорон (Лавомакс♠, Амиксин♠)

Рис. 25.10. 2,7-бис-[2-(Диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорид

Механизм действия. Ингибирование трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов.

- Низкомолекулярный синтетический индуктор ИНФ, стимулирующий образование в организме всех типов ИНФ. Основными продуцентами ИНФ в ответ на введение тилорона являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, T-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. Обладает иммуномодулирующим и противовирусным действием. Стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение T-супрессоров и T-хелперов.
- Биодоступность — 60%. Не подвергается биотрансформации. Выводится с желчью (70%) и почками. T½ составляет 48 ч. Назначают внутрь.

Показания: грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции, нейровирусные инфекции, герпетические и цитомегаловирусные инфекции.

Побочные эффекты: диспепсические явления, кратковременный озноб, аллергические реакции.

Противопоказания: аллергические реакции, беременность, период грудного вскармливания.

Меглюмина акридонацетат (Циклоферон*)

Рис. 25.11. N-Метилглюкамина 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат

Производное акридонуксусной кислоты. Низкомолекулярный индуктор ИНФ, обладает противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной активностью.

Механизм действия. Подавляет репродукцию вируса на ранних сроках инфекционного процесса, проникает в цитоплазму и ядерные структуры, индуцирует синтез «ранних» интерферонов. Основным клетками-продуцентами после введения препарата являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 ч. T½ — 4–5 ч. Назначают внутрь.

Показания: грипп, острые респираторные заболевания, герпетическая инфекция, хронические гепатиты В и С, нейроинфекции (включая вирусный клещевой энцефалит), острая кишечная инфекция, ВИЧ-инфекция.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания.

Полудан* (полиадениловая кислота, полиуридиловая кислота)

Биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полирибоадениловой и полирибоуридиловой кислот. Обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Стимулирует образование в основном α-ИНФ, в меньшей степени — β- и γ-ИНФ в лейкоцитах периферической крови, а также в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы. Обладает прямым антивирусным действием. Назначают внутрь, интраназально, субконъюнктивально.

Показания: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, аденовирусные и герпетические заболевания глаз.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Противопоказание: повышенная чувствительность к компонентам препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляутдин Р.Н. Фармакология: учебник / под ред. Р.Н. Аляутдина. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 832 с. ISBN 978-5-9704-2518-3.
2. Аляутдин Р.Н. Фармакология / Р.Н. Аляутдин, Н.Г. Преферанский, Н.Г. Преферанская. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 441 с.
3. Белова Е.И. Основы нейрофармакологии : учебное пособие / Е.И. Белова. Москва : Аспект Пресс, 2010. 176 с. ISBN 978-5-7567-0403-7.
4. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов. 3-е изд. Москва : МИА, 2010.
5. Беляков В.И. Основы физиологии нейротрансмиттерных систем: учебное пособие / В.И. Беляков. Федеральное агентство по образованию. Самара : Изд-во Самарского ун-та, 2008. 80 с.
6. Венгеровский А.И. Фармакология. Курс лекций: учеб. пособие / А.И. Венгеровский. 4-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
7. Венгеровский А.И. Фармакология: учебник / А.И. Венгеровский. Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2020.
8. Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общ. ред. А.Г. Гилмана; ред.: Дж. Хардман, Л. Лимберд; пер. с англ. под общ. ред. Н.Н. Алипова. Москва : Практика, 2006. 1648 с. ISBN 5-89816-060-4.
9. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
10. Майский В.В. Фармакология для студентов. 288 вопросов и ответов / В.В. Майский. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007.
11. Майский В.В. Элементарная фармакология: учебное пособие / В.В. Майский. Москва : Центр развития межсекторальных программ, 2009.
12. Малрой М.Ф. Местная анестезия: практическое руководство / М.Ф. Малрой, К.М. Бернардс, С.Б. Макдональд, Ф.В. Салинас; пер. с англ. под ред. проф. Е.А. Евдокимова. 5-е изд. (эл.). Москва : БИНОМ, 2015. 403 с. ISBN: 978-5-9963-2735-5.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. Москва : Новая волна, 2013.
14. Петров. В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике : мастер-класс : учебник / В. И. Петров. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 880 с. : ил.
15. Регистр лекарственных средств России. РЛС. Энциклопедия лекарств: ежегодный сборник / Ю.А. Александровский [и др.]. Москва : Веданта, 2012.
16. Свистунов А.А. Дифференцированный подход к назначению сартанов при артериальной гипертензии и ассоциированных с ней заболеваниях / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Д.В. Балашов, М.М. Осадчук. Москва : Изд-во РАМН, 2017. 72 с.
17. Свистунов А.А. Противоэпилептические средства / А.А. Свистунов, Г.З. Суфианова, Г.А. Аргунова [и др.]. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 96 с. ISBN 978-5-9704-4294-4.
18. Северин Е.С. Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина. 5-е изд., испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 768 с. ISBN 978-5-9704-3312-6.
19. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Москва : АстраФармСервис, 2015.
20. Суфианов А.А. Применение фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований центральной нервной системы / А.А. Суфианов, Д.А. Мурзаева, И.С. Шелягин, Р.А. Суфианов // Вестник Авиценны. 2020. Т. 22, № 3. С. 489–495.

21. Суфианова Г.З. Профилактическое применение цитиколина эффективнее лечебного при моделировании транзиторной ишемии головного мозга у крыс / Г.З. Суфианова, А.А. Суфианов, А.Г. Шапкин [и др.] // Сеченовский вестник. 2019. Т. 10. № 2 (36). С. 21–28.
22. Суходоло И.В. Функциональная морфология периферической нервной системы и анализаторов: учебное пособие для студентов / И.В. Суходоло, Е.А. Геренг, А.Н. Дзюман [и др.]. Томск, 2013. 128 с.
23. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник / Д.А. Харкевич. 13-е изд., перераб. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. 752 с. ISBN 978-5-9704-5883-9.
24. Харкевич Д.А. Фармакология. Руководство к лабораторным занятиям: учебное пособие / Д.А. Харкевич. 6-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014.
25. Bigal M.E., Hargreaves R.J. Why does sleep stop migraine? // Curr. Pain Headache Rep. 2013. Vol. 17, N. 10. P. 369.
26. Brunton L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics L. Brunton, B.A. Chabner, B. Knollman. McGraw-Hill Education. 12th Ed. 2011. 1808 p. ISBN 978-0071624428.
27. Jones Jr., H.R. The Netter Collection of Medical Illustrations: Nervous System Package T. Burns, M.J. Aminoff, S. Pomeroy. 2nd Ed. Elsevier Health Sciences. 2013. 900 p. ISBN: 978-1-4160-6384-1.
28. Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology / B.G. Katzung. 14th ed. New York : McGraw-Hill, 2018.
29. Kenneth S.S. Anatomy & Physiology The Unity of Form and Function / S.S. Kenneth. 9th Ed. New York : McGraw Hill, 2021.
30. Lancaster E.M., Hiatt J.R., Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review // Arch. Toxicol. 2015. Vol. 89, N. 2. P.193–199.
31. Mor A., Grossman Y. High pressure modulation of NMDA receptor dependent excitability // Eur. J. Neurosci. 2007. Vol. 25, N. 7. P. 2045–2052.
32. Ohashi N., Kohno T. Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action // Front. Pharmacol. 2020. Vol. 30;11. 580289.
33. Rang H.P. Rang and Dale's pharmacology / H.P. Rang [et al.]. 7th ed. 2012.
34. Saladin K.S. Anatomy & Physiology The Unity of Form and Function / K.S. Saladin. McGraw Hill Science Engineering Math (2003).
35. Tetzlaff J.E. Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. Mayo Clin. Proc. 2010. Vol. 85, N. 7. P. e51.

Электронные ресурсы:

https://www.rlsnet.ru/
https://www.vidal.ru/
https://medi.ru/
https://ru.wikipedia.org